

**T.C**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE BİR RİSK FAKTÖRÜ**  
**OLARAK METABOLİK SENDROM**

**Dr. Belma Ö.Tural Balsak**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Y.DOÇ.DR. DAVUT AKIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR**

**2008**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU başta olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine; Prof. Dr. M.Emin Yılmaz, Prof. Dr. Mithat Bahçeci, Prof. Dr. Vedat Göral, Prof. Dr. Fikri Canoruç, Prof. Dr. Orhan Ayyıldız, Doç. Dr. Alpaslan Tuzcu, Doç. Dr. Kendal Yalçın, Doç. Dr. Abdurrahman Işıkdogan, Doç. Dr. Mehmet Dursun, Doç. Dr. Şerif Yılmaz, Doç. Dr. Ali Kemal Kadiroğlu, Yrd. Doç. Dr. Dede Şit, Yrd. Doç. Dr. Kadim Bayan, Yrd. Doç. Dr. Şenay Arıkan, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Altıntaş, Yrd. Doç. Dr. Ramazan Danış, Yrd. Doç. Dr. Yekta Tüzün'e teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmada ve asistanlık eğitimimde büyük emeği geçen tez danışmanım ve hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Davut Akın'a ve yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Şehmus Özmen'e teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çalışanlarına teşekkür ederim.

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda hissettiğim, çok sevdiğim aileme teşekkür ederim.

Sevgili eşim Serdar ve kızım Begüm Ece'ye

## İÇİNDEKİLER

	sayfa
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	iii
Şekiller.....	iv
Tablolar.....	v
Özet.....	vi
Summary .....	viii
1. Giriş ve Amaç .....	1
2. Genel Bilgiler .....	2
2.1.Kontrast Madde Nefropatisinin Tanımı... ..	2
2.2.Kontrast Madde Nefropatisinin İnsidansı .....	2
2.3.Kontrast Madde Nefropatisinde Klinik Özellikler .....	2
2.4.Kontrast Madde Nefropatisinde Risk Faktörleri .....	3
2.5.Kontrast Madde Nefropatisinin Patogenezi.....	9
2.6.Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesinde Öneriler .....	14
2.7.Kontrast Madde Nefropatisinde Prognoz .....	22
3.1.Metabolik Sendrom Tanımı.....	23
3.2 Metabolik Sendrom Gelişiminde Viseral Yağ Dokusunun Önemi.....	24
3.4 Metabolik Sendrom Patogenezi.....	26
3.2.Metabolik Sendrom Sınıflaması .....	27
3.5.İnsülin Direnci .....	28
3.6.İnsülin Direnci ve Böbrek .....	35
4. Materyal ve Metod.....	39
5. Bulgular.....	40
6. Tartışma.....	44
7. Kaynaklar.....	49

## **KISALTMALAR VE SİMGELER**

KMN: Kontrast madde nefropatisi

PKAG: Perkütan Koroner anjiyografi

ABY: Akut böbrek yetmezliği

ATN: Akut tübüler nekroz

NYHA: New York Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)

DM: Diyabetes Mellitus

AIDS: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu

ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

GFH: Glomerül filtrasyon hızı

NO: Nitrik oksid

PG: Prostaglandin

L-NAME: L- Nitro-L-Arjinin Metil Ester

EDRF: Endotel kökenli gevşetici faktör

EGTA: N-tetrasetik asit

RAAS: Renin- anjiotensin- aldosteron sistemi

GGT: Gamma glutamil transpeptidaz

BNAG: N-asetil D-glukozaminidaz

AAP: Alanin aminopeptidaz

ANP: Atrial natriüretik peptid

MS: Metabolik sendrom

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

ATP III: Adult Treatment Panel III (Erişkin Tedavi Paneli III)

IDF: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu

EGIR: The European Group for the study of İnsülin resistance

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist

SYA: Esterleşmemiş Yağ Asitleri

TNF  $\alpha$  : Tümör Nekrozis Faktör  $\alpha$

IRS: İnsülin Reseptör Substrat

NFkB: Nükleer Faktör k B

HOMA IR: Homeostasis Model Assesment İnsülim Resistance

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1

IL-6: İnterlökin 6

## ŞEKİLLER

### Sayfa

Şekil 1. İnsülin direnci ve patolojiler yumağı .....	23
Şekil 2. Metabolik sendrom patogenezi.....	26
Şekil 3. İnsülin Reseptörü ve postreseptör olaylar.....	32
Şekil 4. İnsülin direncinin renal hasar oluşturma mekanizmaları.....	36
Şekil 5. Metabolik Sendromun oluşmasında NFk B ve adipokinlerin rolü.	37
Şekil 6. ROC Eğrisi.....	41
Şekil 7. KMN(+) ve KMN(+) Grupların Kreatinin, Albümin, HOMA-IR, Ürik asit Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	43

## TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. KMN İçin Risk Faktörleri .....	4
Tablo 2. Kontrast Maddelerin İyonik, Osmolar Ve Moleküler Karakteristikleri ile Etken Madde ve Ticari İsimleri.....	7
Tablo 3. Yüksek Riskli Hastalarda KMN Gelişimini Önleyici Stratejiler.....	21
Tablo 4. Metabolik Sendrom Sınıflaması.....	27
Tablo 5. Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri.....	42

## ÖZET

**AMAÇ:** Kontrast maddenin artan miktarda kullanımı, kontrast madde nefropatisini Akut Böbrek Yetmezliğinin giderek sık rastlanan bir nedeni haline getirmiştir. Kontrast madde nefropatisi, hastanın hastanede yatış zamanını, tedavi maliyetini, hastanın mortalite ve morbiditesini belirgin bir şekilde artırır. Kontrast madde nefropatisi için, önceden varolan böbrek yetmezliği, diyabet, hipovolemi, ileri yaş, konjestif kalp yetmezliği, fazla kontrast madde kullanımı, nefrotoksik ilaç kullanımı risk faktörlerini oluşturmaktadır. Metabolik Sendromun kontrast madde nefropatisi için risk faktörü olup olmadığı ile ilgili literatürde az sayıda çalışma yapılmış ve risk faktörü olduğu belirlenmiştir (186). Bizim çalışmamızda, metabolik sendrom ve onun temelinde yatan insülin direnci ile kontrast madde nefropatisi arasındaki ilişki incelenmiştir.

**MATERYAL VE METOD:** Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi dahili bilimler kliniklerinde yatan ve herhangi bir nedenle kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilen 94 hasta dahil edildi. Çalışmaya kreatinin seviyesi 1.0 ve üzerindeki hastalar alındı.. Hastaların bilgisayarlı tomografi öncesi ve tomografi çekildikten 48 saat sonraki kreatinin değerlerine bakılarak kontrast madde nefropatisi gelişen hastalar tesbit edildi. Diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, strok, kalp yetmezliği, sigara öyküleri sorgulanıp tomografi çekimi öncesi son 48 saat içinde kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Tüm hastalar metabolik sendrom yönünden IDF kriterleri kullanılarak değerlendirildi. Buna göre 39 hastada metabolik sendrom saptandı. Tüm hastaların açlık insülin ve glukoz değerlerine bakılarak insülin direnci açısından HOMA-IR değerleri hesaplandı.

**BULGULAR:** Çalışmaya 73 erkek, 21 kadın hasta alındı. Toplam 94 hastanın 10'unda kontrast madde nefropatisi gelişti. Bu 10 hastanın 6'sında metabolik sendrom mevcuttu. Yani kontrast madde nefropatisi gelişen grubun %60'ında, gelişmeyen grubun %38.1'inde metabolik sendrom saptandı. İnsülin direnci kontrast madde nefropatisi gelişen grupta %30, gelişmeyen grupta %17.9 oranında görüldü. Hasta sayısının azlığından dolayı aradaki bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Hastaların değerlendirilen albümin, üre, kreatinin, ürik asit, CRP, hemogloblin değerleri arasında kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Yine iki grup arasında bazal kreatinin klirensleri ve kreatinin  $\geq 1.3$  olanlarda belirgin fark saptandı. Nefropati gelişen grupta kreatin klirensleri daha düşük, kreatinin düzeyleri daha yüksekti. Daha önce yapılan çalışmaların da

gösterdiği şekilde renal fonksiyon bozukluğunun kontrast madde nefropatisiyle ilişkili olduğu görüldü.

**SONUÇ:** Kontrast madde nefropatisi son yıllarda görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte daha sık görülmeye başlandı. Kontrast madde nefropatisinin halen spesifik bir tedavisi yoktur. Riskli popülasyonun önceden tesbit edilmesi ve koruyucu önlemlerin alınması önemlidir. Son yıllarda metabolik sendrom da kontrast madde nefropatisi risk faktörü olarak suçlanmaktadır. Metabolik sendrom hareketsiz yaşam, obezite ve yaşlanmanın artmasıyla salgın gibi birçok insanı etkilemektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada kontrast madde nefropatisi gelişen grupta daha yüksek oranda metabolik sendromlu hasta saptanmasına rağmen bu fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır. Ancak yine de oranın yüksek olması nedeniyle metabolik sendromlu hastalara kontrast madde verilirken kontrast madde nefropatisi açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Kontrast Madde Nefropatisi, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci



## **SUMMARY**

**AIM:** Use of elevated amount of contrast agents has led contrast-induced nephropathy to a commonly encountered reason of acute renal failure. Contrast-induced nephropathy increases remarkably patient's hospital stay, therapy costs, mortality and morbidity. Among the risk factors for CIN (Contrast-induced nephropathy) are preexisting renal insufficiency, diabetes, hypovolemia, older age, congestive heart failure, increased use of contrast media and use of nephrotoxic drugs. In literature, there are few studies carried out to determine whether metabolic syndrome is a risk factor for CIN, in which metabolic syndrome has been reported to be a risk factor (186). In our study, we investigated the relationship between metabolic syndrome along with underlying insulin resistance and contrast-induced nephropathy.

**MATERIAL AND METHOD:** A total of 94 patients who had been admitted in Internal Clinics of Medical Faculty, Dicle University, and for some reason or another, whose CT were performed with contrast media, were included into the study. However, these patients were those with creatinin levels equal to or greater than 1.0. The patients' creatinin levels were checked before and 48 hours after performing CT, and those patients who developed CIN were determined. In addition, diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia, stroke, heart failure, smoking habits were investigated, and the medication they received prior to performing CT and within the last 48 hours were recorded. All the patients were evaluated for metabolic syndrome by using IDF criteria; metabolic syndrome was determined in 39 patients. Fasting insulin and glucose values were controlled and HOMA-IR values were calculated in terms of insulin resistance.

**RESULTS:** Into the study, 73 male and 21 female patients were included. In 10 of all the 94 patients, contrast-induced nephropathy developed. In 6 of these 10 patients, there was also metabolic syndrome. In other words, metabolic syndrome was detected in 60 % of the CIN group and in 38.1 % of those in the group in which CIN did not occur. Insulin resistance in both groups was seen to be 30 % and 17.9 %, respectively. The difference did not reach the statistical significance due to limited number of patients involved in the study.

There was a significant difference between the two groups for albumin, urea, creatinin, uric acid, CRP, hemoglobin values. Also, between the groups, a marked difference was observed for basal creatinin clearances.

In CIN group , creatin clearances were lower and creatinine levels were higher. As reported in earlier studies, renal dysfunction was seen to be related to contrast-induced nephropathy.

**CONCLUSION:** In recent years, CIN has started to be seen more commonly due to advances in imaging techniques. At present, there is not a specific treatment for CIN. Therefore, it is of utmost importance to recognize high-risk populations in advance and accordingly to take the necessary preventive measures. In recent years metabolic syndrome is blamed as a risk factor for CIN. Metabolic syndrome affects many people due to increased physical inactivity, central obesity and ageing.

In conclusion in our study, although more patients with metabolic syndrome were detected in the group in which CIN developed, this difference did not reach the statistical significance. However, since the rate was high, more attention should be paid to CIN when contrast agents injected to patients with metabolic syndrome.

**Keywords:** Contrast-Induced Nephropathy, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrast madde nefropatisi (KMN), hastanede edinilmiş akut böbrek yetmezliği (ABY)'nin hipotansiyon ve cerrahi girişim sonrası gelişen akut böbrek yetmezliklerinden sonraki en sık üçüncü nedenidir (1). Önceden var olan böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, ileri yaş, nefrotoksik ilaç kullanımı, yüksek miktarda kontrast madde kullanımı veya iyonik, hiperosmolar kontrast madde kullanımı, konjestif kalp yetmezliği ve dehidratasyon KMN gelişimi için en önemli risk faktörleridir. Metabolik sendrom kontrast nefropatisi için yeni öne sürülen risk faktörlerinden biridir.

Metabolik sendrom, kalp damar hastalıklarına yol açan, esas sorumlunun insülin direnci olduğu bir grup hastalığın birbirine eklenerek oluşturduğu metabolik bir hastalıktır. Abdominal obezite, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile ilişkili bozulmuş glukoz tolereransı, dislipidemi ve hipertansiyon bu sendromun ana komponentleridir.

KMN'nin kesin mekanizması ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Etyolojik faktörler için birçok mekanizma öne sürülmüştür. Renal medüller hipoksi, kontrastın neden olduğu direkt tübüler toksisitenin yanı sıra, Metabolik Sendrom etyolojik faktörleri arasında bulunan reaktif oksijen radikalleri, oksidatif stres, Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu, endotelin I artışı da öne sürülen bu mekanizmalar arasındadır (3,9,10).

Bu çalışmada amaç; kontrast nefropatisi için olası yeni bir risk faktörü olarak düşünülen metabolik sendrom ve bununla bağlantılı olarak insülin direnciyle kontrast nefropatisi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## **GENEL BİLGİLER:**

### **TANIM**

Kontrast madde nefropatisi (KMN), böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği ve intravasküler kontrast madde kullanımını takiben kısa süre içinde gelişen akut böbrek yetmezliği (ABY) olarak tanımlanmaktadır (1). Literatürde KMN'ni ifade etmek için en sık kullanılan tanım; kontrast maddeye maruz kalımdan 48–72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal kreatinin seviyesinde %25 veya 0.5 mg/dl (44 mikromol/l )'den fazla artış olmasıdır (2). Tipik olarak serum kreatinin düzeyi kontrast madde verildikten 24–72 saat sonra yükselmeye başlar, 3–5. günlerde en yüksek seviyeye ulaşır ve 7–10 gün sonra normale iner.

### **İNSİDANS**

KMN görülme sıklığı, risk faktörlerinin olup olmamasına, kullanılan kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine, hacmine, işlem öncesi hidrasyon gibi koruyucu tedbirlere bağlı olarak değişmektedir.

KMN için risk faktörü olmayan genel popülasyonda, kontrast madde kullanılan hastaların çoğu bu işlemde etkilenmez (4). Belirgin bir risk faktörü olmayan hastalarda KMN insidansı yaklaşık % 3–5 civarında iken dört risk faktörü birden olanlarda bu oran % 100'e çıkabilmektedir (4,5,6). KMN gelişen hastaların yaklaşık yarısını perkütan koroner anjiyografi (PKAG) gibi kardiyak girişim yapılan hastalar oluşturmaktadır (1).

### **KLİNİK ÖZELLİKLER**

KMN'nin spesifik bir tanısal belirleyicisi olmamasına rağmen halen en çok kabul gören tanı yöntemi kontrast madde verildikten 24–48 saat sonra serum kreatinin değerlerinin ölçümüdür. Hastaların % 60'ında serum kreatinini ilk 24 saatte, % 90'ından fazlasında 72. saatte yükselir, 4 veya 5. günde doruk düzeye ulaşır ve genellikle yedinci veya 10. günde bazal düzeye dönebilir (4).

Böbrek yetmezliği oligürik veya nonoligürik olabilir, nonoligürik form daha siktir (7). KMN'ne bağlı ABY sıklıkla klinik olarak belirti vermeyebilir. Nadiren diyaliz ihtiyacı gerekebilir. Hastaların yaklaşık % 30'unda çeşitli derecelerde kalıcı böbrek hasarı oluşabilmektedir. İskemik ABY'nin aksine idrar sodiyumu düşüktür

(10 mEq/l). İdrar sedimentinde tübüler epitel hücre ve granüler silindirler olabilir. Kontrast madde verilmesinden 24–48 saat sonra kalıcı nefrogram görülmesi KMN için sensitiftir fakat yalancı pozitif sonuçlar olabilir, prediktif değeri %19'dur. Patolojik olarak proximal tubülusta osmotik fibrozis olarak tanımlanan yoğun vakuolizasyon vardır. Klinik özellikleri iyi tanımlanmasına rağmen patogenez, profilaksi ve klinik önemi halen belirsiz kalmaktadır. KMN için risk faktörleri tablo 1' de gösterilmiştir (16).

## **KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİ**

### **1. Renal yetmezlik**

Önceden var olan böbrek yetmezliği öyküsü KMN için muhtemel en önemli risk faktörlerinden biridir. GFH 60 ml/dak'nın altında olması KMN gelişimi için major risk faktörüdür (16). Bu gruptaki hastalarda bazı serilerde KMN gelişme insidansı %55 gibi yüksek rapor edilmiştir (8). Bir çalışmada serum kreatinin değeri 1,2 mg /dl'in altında olan hastalara göre serum kreatinin değerleri 1,4 ila 1,9 mg/dl arasındaki hastaların KMN gelişme riskinin beş kat arttığı gösterilmiştir (8). Serum kreatinin değeri 2 mg/dl'in üzerinde olan hastalarda KMN gelişme riski % 62'e kadar yükselmektedir. Moore ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; bazal kreatinin düzeyleri 2,5–2,9 mg/dl olan grupta insidans, bazal kreatinin düzeyi 1,5–1,9 mg/dl olan gruptan 5 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir (17). Bu vakaların büyük çoğunluğunda işlem sonrası takipte kreatinin düzeyleri bazal değerlere geri dönmektedir (17).

Davidson ve arkadaşlarının PKAG yapılan 1144 hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada önceden varolan böbrek yetmezliği KMN gelişimi için en önemli tetikleyici risk faktörü olarak saptanmıştır (18). Bir başka çalışmada PKAG yapılan 378 hastanın % 2'sinde, bazal kreatinin değeri 1,5 mg/dl'in üzerinde olanların ise %30'unda KMN gelişmiştir (19). Yapılmış olan 2034 hastalık bir seride, işlem öncesi serum kreatinin değerinin 2 mg/dl (177µmol/L) ve üzerinde olması KMN için en büyük risk faktörünün olduğu saptanmıştır (20). Önceden var olan böbrek yetmezliği öyküsü KMN insidansını artırdığı gibi KMN geliştikten sonra mortaliteyi de artırmaktadır.

İnsidans renal yetmezliğin ciddiyeti ile doğru orantılı artmaktadır. Renal fonksiyonları bozuk hastalarda kontrast madde kullanımı gerekliyse, optimal hidrasyon sağlanmalı, en küçük doz ve düşük ozmolariteli ajanlar kullanılmalıdır.

**TABLO 1. (16)****KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİ**

<b>KMN GELİŞİMİ İÇİN KESİN RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>KMN GELİŞİMİ İÇİN OLASI RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>KMN GELİŞİMİ İÇİN KESİNLEŞMEMİŞ DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ</b>
Diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği birlikteliği	Renal ve periferik arter hastalığı	Obezite
Önceden var olan böbrek yetersizliği	Renal fonksiyonların bozulmadığı diabetes mellitus	Erkek cinsiyet
Kontrast maddenin tipi, miktarı ve veriliş sıklığı (iyonik, yüksek osmolar, 125 cc üzerinde ve 72 saat içinde 2. kez kontrast madde kullanımı	Nefrotoksik ajan kullanımı (NSAI, aminoglikozid, furosemid, immunsupresif ajanlar, ACE inh? vs)	AIDS
NYHA evre III-IV konjestif kalp yetersizliği ve düşük sol ventrikül EF (< %50)	Hipertansiyon	Düşük serum albümin düzeyi
Azalmış intravasküler volüm ve dehidratasyon	Hiperürisemi	Sigara içimi
Kardiyojenik şok ve hipotansiyon	KC yetersizliği, Multipl myelom Nefrotik sendrom Hiperlipidemi, Tek böbrek Akut MI veya geçirilmiş miyokard enfarktüsü Renal transplant hastaları	Hipoksi
İleri yaş		

## **2. Diabetes Mellitus**

Bu grup KMN gelişim riski en yüksek grubu oluşturmaktadır ve geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği gelişimi açısından en yüksek insidansa sahiptir (11,21). Böbrek fonksiyonları korunmuş, proteinüri veya mikroalbuminüri olmayan diyabetik hastalarda KMN riski daha düşük olmakla beraber, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda sinerjistik etki nedeni ile KMN için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar. Serum kreatinin değeri  $> 2,5$  mg/dl olan diyabetiklerde KMN riski %50'den fazladır (12-14). Diyabetik olmayan normal renal fonksiyonlu hastalarda KMN insidansı %2, tip 1 DM ve renal yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, tip 1 DM olup renal yetersizliği olmayanlarda ise %7 oranında KMN gelişmektedir (12,22). Diyabetiklerde renal kan akımı diyabetik olmayanlardan daha düşüktür (13,14,23). Bazı yayınlarda diyabetiklerde serum kreatinin değeri  $> 2$  mg/dl ( $176 \mu\text{mol/L}$ ) veya serum kreatinin değeri  $> 3$  mg/dl ( $264 \mu\text{mol/L}$ ) olarak saptanması yüksek risk olarak belirlenmiştir (12,13,15). Ayrıca metformin kullanan diyabetik hastalar kontrast madde kullanılması sonrasında laktik asidoz açısından da yakından takip edilmelidir. Metformin, kontrast madde kullanımından önce ve en azından 48 saat sonrası renal disfonksiyon olmadığı tespit edilinceye kadar verilmemelidir (24,25,26).

## **3. Multipl Myeloma**

KMN myelomlu hastalar arasında tanımlanmış bir komplikasyon olsa da, insidansı düşük olup %0.6–1.25'dir ve bu genel popülasyondaki %0.15'lik insidanstan farklı değildir (7).

## **4. Kontrast Madde Tipi, Veriliş sıklığı ve Miktarı**

Kontrast maddelerin renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesi ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Kontrast maddenin yapısı, iyon yükü, konsantrasyonu ve eşlik eden hipoksi, hücre hasarındaki önemli etkenlerdir. Renal tutulumu olan hastalarda noniyonik, düşük osmolar kontrast madde kullanımı X-ray arteriyografi işlemi sonrası gelişecek renal hasarı azaltmaktadır. Hizoh ve arkadaşları, MDCK-köpek modelinde hiperosmolar iyonik kontrast ajan olan diatrizoatın renal epitel hücrelerinde DNA fragmantasyonu yaptığını göstermiştir.

Buna karşı, düşük osmolar noniyonik iopamidolün ise belirgin bir DNA hasarı yapmadığını göstermişlerdir (27). Katholie ve arkadaşları, yüksek osmolar kontrast maddelerin, düşük osmolar kontrast maddelere göre daha riskli olduğunu göstermişlerdir (40). Harris ve arkadaşları, yüksek osmolar kontrast madde kullanımı sonrası KMN riskinin %14, düşük osmolar kontrast madde kullanımı sonrası ise %2 olduğunu göstermişlerdir (41). Noniyonik kontrast maddeler her ne kadar yüksek riskli hastalarda KMN gelişim oranını azaltıyorsa da, bunların trombotik olay geliştirme riski, iyonik olanlardan daha yüksektir. Radyokontrast madde miktarı ile renal disfonksiyon arasında bir ilişki vardır. Yapılmış bir çalışmada, radyokontrast ajan miktarının her 5 ml artışının KMN riskini kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda %65 artırdığı gösterilmiştir (27,69). Mc Cullough ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kontrast madde volümü <100 ml olanlarda KMN riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. Kontrast maddenin miktarı >125 cc ise KMN sıklığı yaklaşık %20'dir. Eğer doz <125 cc ise, KMN riski %2'dir (27,69). Aslında güvenli kontrast madde miktarını tanımlamak mümkün değildir. Çünkü hastanın risk seviyesi, hastaya ait vücut kitle indeksi gibi spesifik karakterler bunda etkilidir. Yetmiş iki saat içinde ikinci kez kontrast madde kullanılırsa yine KMN riski artar. Bazı yayınlarda ise bir hafta içinde tekrar kontrast madde kullanımı, risk olarak belirtilmiştir (27,70).

Genel prosedür ise iki kontrast madde uygulaması arasında mümkünse 5 günlük bir sürenin olmasıdır. Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), iyotlu kontrast maddeler yerine godolinum içeren kontrast maddeleri belirgin renal tutulumu olanlar, önceden iyotlu kontrast maddelere yaygın ve şiddetli yan etki reaksiyonu göstermiş olanlar, yakın zamanda radyoaktif iyot ile tiroid tedavisi görmüş olanlarda önermektedir (71). Ayrıca düşük molekül ağırlıklı katyonik bir bileşik olan meglumin, sıklıkla radyokontrast solüsyonlara ilave edilir. Diatrizoata katyon eklenmiş hali olan megluminin ise renal epitel hücreleri üzerine daha ılımlı bir toksik etkisi vardır (70).

Kontrast maddelerin güncel sınıflaması, iyonik ve non iyonik şeklindedir. Plazma osmolaritesine göre de isoosmolar, hiperosmolar ve hipoosmolar olarak sınıflandırılmaktadır. Kontrast maddelerin özellikleri Tablo 2'de verilmektedir (1).



**Tablo 2: Kontrast maddelerin iyonik, osmolar ve moleküler karakteristikleri ile etken madde ve ticari isimleri**

	<b>Etken madde</b>	<b>Ticari isim</b>
<b>İyonik, hiperosmolar monomerler</b> (1500-1800mOsm/kg)	Diatrizoate	Ürografin
<b>İyonik, düşük osmolar dimerler</b> (600–850 mOsm/kg)	Ioxaglate	Hexabrix
<b>Noniyonik, düşük osmolar monomerler</b> (600-850 mosm/kg)	Iopamidol Iomeprol Iopromide Iohexol Iopentol	İopamiro İomeron Omnipaque
<b>Noniyonik, isoosmolar dimerler</b> (yaklaşık 290 mOsm/kg)	Iodixanol	Visipaque

## **5. Kalp Yetmezliği**

Ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül fonksiyonunu gösteren güvenilir bir ölçüttür. Bu ölçüte göre ileri derecede kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek perfüzyonunun azalması KMN için risk oluşturmaktadır (72,28,29).

## **6. Dehidratasyon – Hipovolemi**

Etkin kan hacminin herhangi bir nedenle azalması KMN için risk faktörüdür. Nefrotik sendrom, kalp yetmezliği, siroz, dehidratasyon, herhangi bir nedenle gelişen hipotansiyon bu grup içerisine girmektedir (30,31).

## **7. Eş zamanlı Nefrotoksik Ajan Kullanımı**

Birçok farmakolojik ajanın KMN’ni kötüleştirebileceği yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir.

KMN gelişimi için risk oluşturabilecek nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar aşağıda belirtilmiştir (80,32,33,34,35):

- |   |                |
|---|----------------|
| - Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar              | -Sisplatin     |
| - Aminoglikozitler                                  | -Takrolimus    |
| - Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri | -Furosemid     |
| - Metotreksat                                       | -Amfoterisin B |
| - Siklosporin                                       | -Vankomisin    |

ADE inhibitörü kullanımının KMN'ni artıracığı konusu tartışmalıdır (36). Öte yandan ADE inhibitörleri; KMN patogenezinde rolü olduğu düşünülen endotelinin salınmasını azaltır, aldosteron salınmasını önleyip böbrek kan akımını artırır. Ayrıca ADE inhibitörlerinin efferent arteriyolde dilatasyon yapıp intraglomerüler basınç düşmesine yol açacağı için KMN'ni bir anlamda önleyebileceğini düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır (81,37). ADE özellikle orta ve ileri derece kronik böbrek yetersizlikli veya bilateral renal arter stenozu olan hastalarda akut böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir. Bazı yayınlarda ADE inhibitörlerinin özellikle diyabetiklerde faydalı olabileceği öne sürülmektedir (36).

Bu konuyla ilgili olarak Toprak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kaptoprilin diyabetik hastalarda KMN'nin önlenmesinde etkili bir ajan olduğu ama diyabetik olmayanlarda KMN gelişimi için bir risk olduğu sonucuna ulaşmışlardır (38). Moore ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada furosemid kullanımının KMN için tetikleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir (17).

## **8. Hipertansiyon**

Hipertansiyonun KMN için risk faktörü olduğuna dair yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak hayvan deneyleri hipertansiyonun KMN riskini arttırdığı yolunda ipuçları vermektedir (39).

## **9. Diğerleri**

KMN için risk faktörü olabilecek diğer durumlar aşağıda sıralanmıştır:

- Hiperürisemi
- Karaciğer yetmezliği
- Nefrotik sendrom
- Akciğer ödemi
- Hiperlipidemi
- İleri yaş ( 75 yaş)
- Tek böbrek

Akut miyokard infarktüsü veya geçirilmiş miyokard infarktüsü

Böbrek transplantasyonu

Obezite

AIDS

Düşük serum albümin düzeyi

Sigara içimi

Anemi

Metformin kullanımı

İntra aortik balon pompası kullanımı

Böbrek ve periferik arter hastalığı

Hipoksi

### **PATOGENEZ**

KMN'nin oluşum mekanizması karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

KMN'nin gelişiminde başlıca iki teori; geniş hayvan çalışmalarında gösterilen nitrik oksid ve/veya endotelin salınımında değişiklik sonucu oluşan renal vazokonstriksiyon ve kontrast maddenin direkt tübüler toksik etkisinin olduğu kabul edilmektedir (42).

#### **1. Doğrudan Tübüler Toksikite**

KMN gelişiminde rolü olduğu öne sürülen mekanizmalardan biri kontrast maddenin böbrek tübüllerinde yaptığı toksik etkidir (1,7). Kontrast maddelerin tübülülere doğrudan toksik etkilerinin oluşmasında en önemli mediatörlerden birisinin reaktif oksijen ürünlerinin olduğuna inanılmaktadır (42). Kontrast madde vücuda girdikten sonra reaktif oksijen ürünleri üreilmeye başlar (43). Reaktif oksijen ürünlerinin toksik, iskemik ve immün mekanizmalarla renal tübüler hücrelerde hasara neden oldukları gösterilmiştir (42). Oksijen miktarında azalma meydana geldiği zaman süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi toksik ürünler ortaya çıkar (44). Kalsiyum ve adenozin reaktif oksijen ürünlerinin serbestleşmesine aracılık eder. Kontrast madde bazal membran ve mezengial hücrelerde hasar meydana getirmektedir (44). Böbrek tübüler epitel üzerinde kontrast maddenin doğrudan toksik etkileri için ileri sürülen patolojik değişiklikler; epitelyal hücre vakuolizasyonu, intestisyel inflamasyon, hücresel nekrozu ve enzimüriyi içermektedir (42). Yapılan çalışmalarda invitro modellerde proksimal ve distal tek

tabakalı hücre kültürlerinde düşük osmolar kontrast maddeye göre yüksek osmolar kontrast maddenin hücre mortalitesini daha çok artırdığı gösterilmiştir (35). Gelişen toksik etkilerin hipoksi ile arttığı gösterilmiştir (43).

Tübüler sistemin değişik yerlerinde lokalize olan enzimlerin, nefrotoksisitenin belirlenmesinde ve tübüler disfonksiyonun erken tanısında yeri olduğu gösterilmiştir. Humes ve arkadaşlarının çalışmasında, iyonik hiperosmolar monomerler olan diatrizoate uygulaması tavşan proksimal tübüllerinde potasyum, ATP, total adenin nukleotitlerinde azalma ve kalsiyum içeriğinde artışa neden olmuştur. Ayrıca bu etki hipoksi varlığında daha da belirginleşmektedir (44,45,46,47,48).

## **2. Hemodinamik Değişiklikler**

Kontrast madde uygulaması sonrası böbrekte iki fazlı bir yanıt meydana gelmektedir. İlk olarak geçici vazodilatasyon, sonrasında ortaya çıkan uzun süreli vazokonstriksiyon fazı meydana gelir. Bu değişiklikler, KMN patogenezinde en önemli mekanizmanın böbrekte meydana gelen iskemi olduğunu düşündürmektedir (34).

Yapılan çalışmalar sonucunda kontrast madde sonrası böbrek kan akımında azalmanın uniform olmadığı ve özellikle medullada olduğu gösterilmiştir (42). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; kontrast madde oluşturduğu hemodinamik değişiklikler ve solüt diürez sonucu tübülüslerin çıkan kolunda oksijen tüketiminin artışı sonucu epitel nekrozunu indüklemektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda isoosmolar kontrast maddelerin kan viskozitesini arttırmaları medüller hipoksiyi daha da kötüleştirebileceği ileri sürülmüştür (49). Böbrek damar yatağında gözlenen geçici vazodilatasyon, uzun süreli vazokonstriksiyon ile karakterize bifazik yanıtın kontrast madde osmolaritesiyle ilişkili olduğu ve dehidratasyon durumlarında belirginleştiği saptanmıştır (49). Tübülüslerde kontrast maddenin geçiş zamanının azalması yüksek viskositeye bağlı olarak tübüler basıncı arttırabilir, bu da GFH'nin azalmasına ve peritübüler damarların kompresyonuyla böbrek kan akımının azalmasına neden olabilir. Viskositeyle ilgili bir başka negatif potansiyel mekanizma, tübüler geçiş zamanının artması sonucu muhtemelen solüt transport zamanının artması ve bunun sonucu olarak oksijen utilizasyonunun artmasıdır (50). Kontrast maddeye bağlı olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyonun çeşitli vasoaktif maddelere bağlı olarak geliştiği ileri

sürülmüştür. Kontrast madde sonrası intrarenal ve sistemik mekanizmaların regülasyonunda değişimler ve kontrast madde etkisiyle indüklenen bazı mediatörlerin böbrek perfüzyonda azalmada etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kalsiyum, prostoglandin, adenozin, nitrik oksid ve endotelin gibi bu mediatörlerin bloke edilmesi ile KMN'nin önlenebileceği deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (50,51).

KMN'nde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin de rolünün olabileceği öne sürülmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar bu konuyla ilgili çelişkili bulgular sunmaktadır (32,36).

### **3. Eritrosit Morfolojisinde Değişiklikler**

Yapılan rat çalışmalarında kontrast maddenin böbrek papillasındaki kapiller akımda azalma, eritrosit agregasyonunda artış ve oksijen parsiyel basıncında azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda yüksek osmolar kontrast maddelerin hipertonic etkisi ile eritrosit membran deformitesini ve hacmini azalttığı gösterilmiştir. Bu değişmelerin kan viskozitesinde artışa, böbrek kan akımında azalma ve GFH'nda düşmeye neden olabileceği düşünülmektedir (52).

### **4. İmmünolojik Değişiklikler**

Birçok çalışma KMN'nin nedeninin immün mekanizmalarla oluşabileceğini göstermiştir (7). Kontrast madde verilmesinden sonra plazma C3a konsantrasyonunda artışla kompleman sistemin aktive olabileceği gösterilmiştir(53). Kompleman sistemin alternatif yolla aktive olması mezengiyumda nötrofil ve makrofajların stimülasyonuna neden olmaktadır (53). Böbrek parankiminde bu hücrelerin infiltrasyonu serbest oksijen radikallerini arttırmakta ve KMN gelişiminde bu değişmelerin katkısı olabileceği ifade edilmektedir (1). Bu vakalarda kontrast maddeye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda ABY gelişebilmektedir. Deri döküntüsü, eozinofili, bronkospazm da olaya eşlik edebilmektedir.(53).

### **5. İntratübüler Obstrüksiyon**

Kontrast maddenin proteinler ile birleşip tübüllerde çökerek intratübüler obstrüksiyona yol açarak KMN'ne yol açabileceği ileri sürülmüştür. Bu iddia özellikle multipl miyelom hastalarında önem kazanmaktadır (1,33,34). Yapılan bir çalışmada iyonik yüksek osmolar monomer bir kontrast madde olan diatrizoate uygulamasının böbrek tübül ve membran bileşenleriyle etkileşime girip tübüllerde çöktüğü öne sürülmüştür (1).

## **6. Prostaglandinler ve Nitrik Oksid**

Vazodilatatör nitrik oksid (NO)'in ve prostoglandinler (PG)'in KMN'nde koruyucu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kontrast maddenin NO ve PG gibi mediatörlerin sentez ve salınımında olumsuz etkisi olduğu iddia edilmektedir. Endotelde NO sentezinde azalma ya da NO salınımına cevabın azalması renal iskemiye kısmen izah edebilir. Hayvan deneylerinde arter örneklerinde endotelde noniyonik kontrast maddenin doğrudan etkisi sonucu NO'ın üretiminin inhibe edildiği gösterilmiştir (54). Sıçanlarda kontrast madde öncesi indometazin veya bir NO sentez inhibitörü olan L-Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) verilmesi medüller kan akımında azalmaya ve vazokonstriksiyonda anlamlı uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (54). Sıçanlarda intravenöz kontrast madde verilmesinden sonra PG ve NO inhibisyonuyla medüller oksijenizasyonda da azalma olduğu rapor edilmiştir (55,56).

## **7. Endotelinin Rolü**

Endotelin KMN patogeneğinde önemli rol oynayan potent bir vazokonstriktördür. Endotelinin iki reseptörü vardır: Endotelin A ve Endotelin B. Endotelin A, düz kaslarda bulunur ve vazokonstriksiyona neden olur. Endotelin B ise endotel hücrelerinde bulunur, NO ve prostasiklin aracılığı ile vasodilatasyonu sağlar. Çok sayıda insan ve hayvan deneylerinde yüksek hacimde kontrast madde verilmesi sonrası özellikle diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı varlığında idrar ve plazma endotelin düzeyinde artış tespit edilmiştir (57,58). Hayvan deneylerinde KMN'nde endotelin reseptör antagonistlerinin kontrast maddeye bağlı renal vazokonstriksiyonu azalttığı gösterilmiştir (59).

## **8. Adenozinin Rolü**

Renal adenozin artışı ve renal adenozin reseptör stimülasyonu KMN'nin gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir. Bilindiği gibi adenozin potent bir vazokonstriktördür. Böbrek kan akımını azaltıp serbest oksijen radikallerini artırdığı öne sürülmektedir (50). Kontrast maddenin intrarenal adenozin sentezini uyardığı öne sürülmüştür (51). Adenozinle indüklenen renal vazokonstriksiyonun hiponatremi ve dehidratasyon varlığında daha belirgin olduğu gözlenmiştir (50,51). Deneysel çalışmalarda diyabetik hayvanlarda adenozinin indüklediği renal vazokonstriksiyon gösterilmiştir (60). Bu da diyabetik hastalarda KMN'nin insidansının yüksek olduğunu izah edebilir. Deneysel ve klinik

çalışmalarda adenozin reseptör antagonisti olan teofilinin kontrast maddeye bağlı gelişen GFH ve böbrek kan akımındaki azalmanın derecesini hafiflettiği öne sürülmüştür (61).

Endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF)'ün inhibe edilmesi adenozin aracılı böbrek vazokonstriksiyonunu potansiyelize etmekte, enzimüriyi, doku hasarını artırdığı gibi GFH'ndaki azaltmayı da arttırmaktadır. L- arginin ve EDRF prekürsörleri kısmen de olsa bu istenmeyen etkileri azaltmaktadır (62).

### **9. Serbest Oksijen Radikallerinin ve Apoptozisin Rolü**

KMN'nde kontrast madde verilmesi sonrası ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin de rolü olabilir. Birçok hayvan modellerinde serbest oksijen radikallerinin KMN'nde etkisi olduğu gösterilmiştir ama insan deneylerinde sadece dolaylı bulgularla bunu söylemek mümkündür. Hücre hasarı sonucu oluşan KMN gelişiminde apoptozis artışına ait kanıtlar olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada kontrast madde toksisitesine bağlı apoptozis bulguları ortaya konmuştur (47). Bu çalışmada yüksek osmolar iyonik kontrast madde diazoksitin böbrek epitelyal DNA fragmentasyonuna sebep olduğu gösterilmiş, gerçi bu etkiyi mannitol ve sodyum klorid gibi diğer yüksek osmolar maddelerin de yaptığı gösterilmiştir (47,48). Yüksek osmolar noniyonik ajan iopamidolun DNA bozukluğuna neden olduğu gösterilememiştir. N-asetil sistein ve taurine gibi antioksidan ajanların hipertonsiteye bağlı böbrek epitelyal hücre apoptozisini azaltabileceği öne sürülmektedir (48,63,64).

### **10. Kalsiyumun Rolü**

Hayvan çalışmalarında hücre içinde kalsiyum birikiminin iskemik ve toksik hücre hasarının gelişmesinde en önemli patofizyolojik basamağı oluşturduğuna dair bulgular elde edilmiştir (65). İntrarenal kontrast madde injeksiyonu sonrası GFH azalmakta ve uzun süren vazokonstriksiyon olmaktadır (65). Bu vazokonstriksiyon sadece böbrek vasküler yatağına özgüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kontrast madde uygulaması esnasında GFH ve böbrek kan akımının düzelmesinde kalsiyum iyonunun modülatör olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin vazokonstriktif stimulus ile eş zamanlı infüze edilmelerinin intrarenal vazodilatasyona yol açtığı ve böbrek fonksiyonlarını korumasını sağladığı bildirilmiştir. Yapılan hayvan ve insan deneylerinde verapamil, diltiazem ve ekstrasellüler kalsiyum şelatörü olan N-tetrasetik asit (EGTA)'in kontrast maddeye

bağlı böbrek hemodinamiklerinde meydana gelen olumsuz etkileri azalttığı gözlemlenmiştir (66).

### **KMN'NİN ÖNLENMESİNDE ÖNERİLER**

KMN çoğunlukla bir iki hafta içinde düzelebilir, ancak buna rağmen komplikasyon riskini arttırdığı ve hastanede yatış süresini uzattığı için önem arz etmektedir. Bunun için KMN risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve geliştiği takdirde etkin tedavisinin planlanması önemlidir. KMN açısından risk altında olan bireylerde işlemden 24 ile 96 saat arası dönemde serum kreatinin düzeylerinin ölçümü nonoligürik böbrek yetmezliğinin tanınması açısından önemlidir.

KMN'nin halen spesifik bir tedavisi yoktur. Öncelikle yapılması gereken yüksek riskli hasta popülasyonunun tespit edilmesi ve koruyucu tedavinin planlanmasıdır. Birçok çalışmada KMN'nin önlenmesinde koruyucu tedavi stratejileri araştırılmıştır. Etkinliği kanıtlanmış veya muhtemel etkin olan yaklaşımlar aşağıda belirtilmiştir. Bunlardan en güvenli olanı volüm genişleticileridir. Ayrıca profilaktik hemodiyaliz hemofiltrasyon ve KMN'nde etkili olabilecek farmakolojik ajanlar araştırılmaktadır.

#### **1. HİDRASYONUN SAĞLANMASI:**

Sıvı uygulaması KMN'nin önlenmesinde uzun süredir benimsenen bir yaklaşımdır. Sıvı uygulamasıyla RAAS aktivitesinde azalma, tübüloglomerüler feedbackin down regülasyonu, sodyum alımı ve diürezin artması, kontrast maddenin dilüsyonu, böbrek korteks ve medulla damarlarının vasokonstrüksiyonunun önlenmesi, tübüler obstrüksiyonun önlenmesi ve endotelin gibi diğer vasokonstrüktörlerin azalmasının sağlanması amaçlanmaktadır. Sıvı uygulaması özellikle böbrek hasarı olan hastalarda KMN gelişim sıklığını azaltmaktadır (64). Hastanın idrar çıkışını en azından 150 ml/saat hızında tutacak şekilde iv %0.45 salin infüzyonu KMN'ye karşı koruyucudur. Bir diğer yöntemde 1ml/kg/saat olacak şekilde işlemden 12 saat önce infüzyona başlayıp, işlemden 12 saat sonrasına kadar buna devam edilmesidir.

Yapılan çalışmalarda diüretiklerin KMN'nin önlenmesinde sıvı verilmesine göre bir üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Mannitole yapılan çalışmalarda KMN'nin önlenmesinde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yüksek riskli 98 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada hidrasyon, dopamin, furosemid ve mannitol kombinasyonunun birbirlerine bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (67). Solomon ve arkadaşların



yaptıkları çalışmada diyabetik ve non diyabetik hastalarda mannitol etkili bulunmamıştır (68). Hastanın kliniğine göre parenteral salin veya oral içecekler de verilebilir. İşlemden 4 saat önce saatte 100 ml olacak şekilde başlanıp işlem sonrası 24. saate kadar devam edilmelidir. Eisenberg ve arkadaşları, serebral, abdominal veya periferik anjiyografi yapılan 537 kişilik bir çalışmada hastalara işlem süresince her saatte 550 ml normal salin ve 250 ml heparinize salin vermişler ve bu protokolle KMN oranının azaldığını saptamışlardır (82). Brown ve arkadaşları, 518 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, işlem öncesi hidrasyon uygulanmayan hastalarda KMN gelişim oranının arttığını göstermişlerdir (88).

## **2. VASODİLATÖR AJANLAR:**

### **a) Fenoldopam**

Renal DA1 reseptörünün aktivasyonu sonrasında renal kan akımında, özellikle de iç korteks ve renal medulladaki kan akımında artış olmakta ve GFH artışı olmaktadır. DA2 reseptör aktivasyonunda ise renal kan akımı azalmakta ve GFH azalmaktadır. Fenoldopam mesylate, selektif DA1 reseptör agonistidir. Fenoldopamın renal medüller kan akımını kortikal kan akımı ile beraber artırdığı hipotansif köpekler üzerinde yapılmış bir çalışma ile 1992 yılında gösterilmiştir (89). Fenoldopamın dopaminden farklı olarak DA2 reseptörleri üzerine etkisi yoktur veya adrenerjik agonisti değildir. Swan ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, 0.03 µg/kg/dk dozundaki fenoldopamın normotansif kişilerde kalp hızını ve kan basıncını etkilemeden, belirgin bir şekilde renal kan akımını ve idrar volümünü artırdığını göstermişlerdir (90,91). Yarılanma süresinin 4–5 dakika olması ve sitokrom p-450 sisteminde metabolize edilmemesi ve majör bir ilaç etkileşiminin olmaması fenoldopamı KMN profilaksisinde tercih edilen bir ajan haline getirmiştir. Yapılmış küçük çalışmalarda fenoldopamın KMN oranını azalttığı, geniş çalışmalarda ise fenoldopamın koroner anjiyografiden 1 saat sonrasında plasebo grubunda renal kan akımı azalırken, fenoldopam grubunda renal kan akımını anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (90,91,92,93). Allaqaband ve arkadaşlarının yaptığı 123 kişilik bir araştırmada, NAC, fenoldopam ve salin hidrasyonunun KMN üzerine etkisi araştırılmıştır. Serum kreatinin değerleri >1.6 mg/dl veya GFH <60ml/dk olan hastalardan oluşmuştur. Hastalara %0.45 salin 1cc/kg ve 0.1 mg/kg/dk dozunda fenoldopam veya salinle beraber oral 600 mg NAC veya tek başına salin verilmiştir. KMN insidansı salin grubunda %15.3, NAC grubunda %17.7, fenoldopam grubunda

%18 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada fenoldopam veya NAC'in KMN'ye karşı koruyucu etkisi gösterilememiştir (94). Tumlin ve arkadaşlarının koroner anjiyografi yapılan 51 kronik renal yetersizlikli hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastalara işlem öncesi salin veya salinle beraber 0,1 mg/kg/dk dozunda fenoldopam işlemden 1saat önce verilmeye başlanmış ve sonuçta salin verilen grupta işlem sonrası renal plazma akımı %33.2 azalırken, salin ve fenoldopam verilen grupta %15.8 azalma olmuş ve bu fark anlamlı çıkmıştır ( $p<0.05$ ). Yine KMN gelişimi fenoldopam grubunda %21 iken salin grubunda %41 saptanmıştır (93). Son yıllarda yapılan çalışmaların genel sonucu fenoldopamın KMN proflaksisinde rutin kullanılması yönündedir, fakat fenoldopamın hidrasyona karşı tek başına belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir.

### **b) Dopamin**

Klasik düşünce düşük doz dopaminin (2–5 mcg/kg /dak) renal vazodilatör olduğudur. Klinik çalışmalar düşük doz dopaminin KMN'nin önlenmesinde ya da tedavisinde kullanımını desteklememektedir. Gare ve arkadaşları PKAG yapılan hafif böbrek bozukluğu olan ve/veya diyabetik 66 hastayı değerlendirmişler (73). Bu hastaların bir kısmına kontrast madde öncesi yalnız izotonik sodyum klorür infüzyonu yapılmış. Bir kısmına da düşük doz dopamin (2mcg/kg/dak) ve izotonik sodyum klorür birlikte verilmiş, dopamin grubunda serum kreatinin düzeyinde zirve değeri daha yüksek ve periferik damar hastalığı olan hastalarda bu daha anlamlı bulunmuştur (73). Yapılan başka bir çalışmada ise; nondiyabetik grupta azotemik hastalarda dopamin ile profilaksinin KMN'nde sadece izotonik sodyum klorür ile profilaksiden daha üstün olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada diyabetik hastalarda dopaminin iskemiye arttıracığı ve KMN riskini artırabileceği ileri sürülmüştür (74).

### **c)Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Yapılan çalışmalarda iskemik ve nefrotoksik ABY modellerinde kalsiyum kanal blokerlerinin protektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (75). Kalsiyum kanal blokerleri Anjiotensin II'nin vazokonstriktör etkisini önler, GFH ve böbrek kan akımından bağımsız olarak su ve sodyum geri emilimini inhibe eder (75). Böbrek hemodinamisi üzerine etkilerine ek olarak intrasellüler kalsiyum yükünü azaltarak mitokondriyal fonksiyonu düzeltirler. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında kalsiyum kanal blokerlerinin toksik ve iskemik böbrek hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (75). Neumayer ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada profilaktik nitrendipin alan grupta kontrol grubuna göre GFH korunmuş ve idrarda proteinüri ve

gamma glutamil transpeptidaz (GGT), N-asetil –D-glukozaminidaz (NAG) ve alanin aminopeptidaz (AAP) gibi enzimlerin böbrekten atılımını belirgin olarak azaltmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerin vasküler etkilerinin ilaç dozu, tedavinin süresi, sıklığı, uygulama yolu, hidrasyon durumu, potasyum, magnezyum dengesi, cinsiyet, ırk, bazal vasküler tonusa bağımlı olarak farklı olduğu öne sürülmüştür (75,76). Bakris ve Burnett yaptıkları çalışmada kalsiyum antagonisti verapamil ve diltiazemin kontrast maddenin vazokonstrüksiyon etkisini azalttığını gözlemişlerdir (77). Öte yandan dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinden felodipin, nitrendipin ve nifedipini içeren bir seri çalışmalarda KMN'nin önlenmesinde çelişkili etkileri olduğu belirtilmiştir. Klinik çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin KMN'nin önlenmesinde onaylanmış bir etkisi olmadığı sonucuna varmak mümkündür. Sonuç olarak bütün bu çalışmalara bakılacak olursa kalsiyum kanal blokerlerinin KMN'nin korunmasında etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **d) Prostaglandin E1**

KMN'nin önlenmesinde PGE1'in rolü hakkında az miktarda veriler vardır. Koch ve arkadaşlarının PGE1 ile yaptıkları bir çalışmada PGE1 dozları ve kreatinin klirensi arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (78).

#### **e) Adenozin Antagonisti**

Yapılan çalışmalarda teofilin gibi adenozin reseptör blokerleri kullanılarak kontrast maddeye bağlı vazokonstrüksiyonun önlenebileceği iddia edilmiştir (61). Daha önceki çalışmaların çelişkili raporlarına karşın, yeni yapılan randomize çalışmalarda yüksek riskli hastalara koruyucu teofilin (200 mg, 4 doz şeklinde, ilk doz girişimden bir saat önce verilir, diğer dozlar 12 saat arayla verilir) kullanımının ve KMN gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (p=0.046) (79). Ancak teofilinin KMN gelişimini önlemede koruyucu olarak kullanımının önerilmesi için yeterli veri henüz yoktur.

#### **f) Asetilsistein:**

Tepel ve arkadaşları, 83 kişilik noniyonik kontrast madde kullanılarak bilgisayarlı tomografi çekilen kronik böbrek yetersizlikli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, NAC'nin (N-asetil sistein) KMN'yi yüksek riskli hastalarda belirgin şekilde azalttığını göstermişlerdir (95,96). Asetilsistein grubunda sadece 1 hastada (%2), kontrol grubunda ise 9 hastada (%21) KMN gelişmiştir (p=0.01). Sıvı tedavisinin yanı sıra, asetilsistein verilmesi kronik böbrek yetersizlikli hastalarda

anjyografi sonrası KMN gelişme riskinde %40'tan fazla azalma yapmıştır. Yüz on hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada, bazal serum kreatininleri >1.2 mg/dl olan KAG yapılan hastalara hidrasyonla beraber NAC verilmiştir. Profilaktik NAC'nin KMN'ye karşı koruyucu olduğu en yararlı etkinin serum kreatinin>2 mg/dl olan grupta olduğu gösterilmiştir (97).

NAC'ın koruyucu etkisinin hangi yolla olduğu tam anlaşılamamış olmakla birlikte, farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. N-asetilsistein oluşan serbest oksijen radikallerini temizleyerek hücre hasarını azaltır; ayrıca nitrik oksit sentezini artırdığı gibi, NO ile bağlanarak, daha stabil ve etkili form olan s-nitrosothiol oluşturarak vazodilatasyon ve kan akımını artırır.

Baker ve arkadaşlarının yaptığı 80 kişilik bir çalışmada hidrasyonla beraber i.v. 150 mg/kg dozunda NAC verilen grubun tek başına hidrasyon uygulanan gruba göre daha az KMN gelişimi olduğu gösterilirken (98), Boccalandro ve arkadaşları ise koroner anjyografi yapılan ve ılımlı yüksek doz kontrast madde verilen kronik renal yetersizliği olan 73 işlem öncesi hidrasyonla beraber oral 1200 mg ve işlem sonrası 1200 mg asetilsistein verilen grup ile sadece hidrasyon verilen renal yetersizlikli 106 kişilik grubu karşılaştırmışlar ve KMN gelişim oranlarının asetilsistein grubunda %12, kontrol grubunda %13 olduğu saptanmıştır (p=0.77). Dolayısıyla asetilsisteinin KMN proflaksisinde hidrasyondan üstün olmadığı gösterilmiştir (100). Biriguori ve arkadaşları ise 183 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, asetilsisteinin kullanılan kontrast madde dozunun 140 ml'den az olduğu durumlarda etkili olabileceğini göstermişlerdir (99).

#### **g) Sodyum Bikarbonat**

Sodyum bikarbonat infüzyonunun üriner pH artışı ile serbest oksijen radikallerini azalttığı, sonuç olarak KMN gelişiminde koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (82). Hayvan çalışmalarında iskemi veya doksorubisinle oluşan ABY öncesinde sodyum bikarbonatla tedavinin izotonik sodyum klorüre göre daha çok koruduğu gösterilmiştir (83,84,85). Merten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonuçları sodyum bikarbonatın sodyum klorüre göre KMN'nin önlenmesinde daha üstün olduğu yönündedir (184). Fakat henüz mevcut bilgilerle insanlarda KMN'ne karşı korumada sodyum klorür ve sodyum bikarbonatın etkinliğini karşılaştırmak mümkün değildir. Sodyum bikarbonatın KMN gelişiminde koruyucu olarak verilmesi oldukça güvenli, uygulaması basit ve ucuz bir ajan olmakla birlikte daha geniş, karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

## **h) Endotelin Reseptör Antagonistleri**

Rat modellerinde Endotelin A blokerlerinin KMN'nde kısmen koruyucu olduğuna dair veriler bulunmaktadır (86). Wang ve arkadaşları böbrek hastalığı olan hastalarda hidrasyonla birlikte verilen endotelin reseptör antagonistlerinin tek başına hidrasyon tedavisine göre KMN'ni artırdığını göstermişlerdir (59).

### **ı) Atrial Natriüretik Peptid (ANP)**

ANP potent bir vazodilatatördür ve böbrek kan akımını artırır. Kurnik ve arkadaşlarının çalışmasında intravenöz ANP, diyabetik veya nondiyabetik böbrek bozukluğu olan hastalarda KMN insidansını azaltmamıştır (87).

### **i) Proflaktik Hemodiyaliz:**

Teorik olarak kontrast işlemi sonrası yapılacak hemodiyalizle kontrast ajan dolaşımından atılacak ve toksik etkisi de azalmış olacaktır. Fakat kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılmış çalışmalarda bunun faydası net olarak gösterilememiştir. Lehnert ve arkadaşları, renal yetersizliği olan 30 hastada, kontrast madde verildikten yaklaşık 1 saat sonra 3 saat süreyle hastaları hemodiyaliz işlemine almışlar, bir grup ise konservatif tedavi almış ve iki grupta da KMN gelişim oranları arasında istatistiksel bir fark saptanmamış ve sonuç olarak, hemodiyalizin kontrast maddeyi elimine ettiği fakat KMN insidansını azaltmadığını göstermişlerdir. Bunun nedenleri olarak da kontrast maddenin verilmesi ile hemodiyalizin başlama zamanı arasında uzun bir sürenin olması ve nefrotoksik etkinin diyaliz öncesinde başlamış olmasının bunda rol alacağını vurgulamışlardır. Ayrıca kontrast maddenin etkili bir şekilde uzaklaştırılamamış olması da KMN' de etkili olmuştur. Bu çalışmada düşük kan akımı kullanılmıştır ( $139 \pm 8$  ml/dk) ve sadece %13 oranında kontrast madde uzaklaştırılabildiği (101). Yüksek kan akım oranındaki hemodiyafiltrasyonun (HDF) veya yüksek akımlı hemodiyalizin (YAH) KMN'yi önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir. Eğer hemodiyaliz geç yapılırsa bunun bir faydası olmaz. Schindler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KBY'si olan 39 hasta üzerinde kontrast madde kullanımını sonrası düşük akımlı hemodiyaliz (DAH), YAH, HDF ve hemofiltrasyon (HF) yöntemleriyle diyaliz yapılmış ve diyaliz sonrası kontrast maddelerin plazma konsantrasyonları ölçülmüştür. DAH'de kontrast maddenin uzaklaştırılma oranı  $0.64 \pm 0.1$  iken, plazma klirensi  $82 \pm 2$ ; YAH'de bu oran  $0.74 \pm 0.1$ , plazma klirensi  $100 \pm 2$ , HDF' de uzaklaştırılma oranı  $0.81 \pm 0.1$ , plazma klirensi  $15 \pm 4$  ve HF' de ise

kontrast maddenin uzaklaştırılma oranı  $0.62 \pm 0.1$  iken plazma klirensi  $86 \pm 5$  ml/dk olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre HDF ve YAH'nin kontrast maddeleri kandan DAH ve HF' ye göre daha iyi uzaklaştırdığı saptanmıştır (102). İn vitro çalışmalar göstermiştir ki, yüksek akım diyaliz transmembranöz basıncın artırılması düşük akım diyalizine göre KMN' yi önlemede daha etkindir. Yine in vitro bir başka çalışmada, HDF'nin HF' ye göre kontrast maddeyi kandan daha etkili bir şekilde uzaklaştırabildiği gösterilmiştir (103). Berger ve arkadaşları, 15 düşük klirensli hastada yaptıkları bir çalışmada, hastalara kontrast madde sonrası  $106 \pm 25$  dakika sonra 2–3 saat boyunca hemodiyaliz uygulamışlar ve hemodiyalize alınan hastalardaki KMN oranının hemodiyaliz uygulanmamış hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%43'e %13) (104). Başka bir çalışmada ise yüksek akımlı ve düşük akımlı hemodiyalizlerin KMN' de etkili olmadığı belirtilmiştir (105). Vogt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, renal yetersizliği olan hastaların kontrast madde sonrası 2 saat içerisinde hemodiyalize alınmasının bu hastalardaki KMN oranını etkilemediği, hatta zararlı olduğunu saptamışlardır (106). Yaptığımız literatür taramalarında yüksek riskli hastalarda, özellikle de serum kreatinin değeri 1.4 mg/dl'nin üzerinde olanlarda işlem öncesi profilaktik hemodiyalizle serum kreatinin değerini normale çekmenin KMN gelişimi üzerine olan etkinliği aydınlatıcı bir şekilde araştırılmamıştır.

## **10. Kontrast Madde Seçimi**

KMN gelişiminde risk faktörü olarak yer alan kontrast madde miktarı ve tipinin, modifiye edilebilir özellikleri nedeni ile koruyucu yaklaşımda yeri olduğu düşünülmektedir. Kullanılacak kontrast maddenin seçiminde; hastada uygulanacak işlemin tipi, görüntü kalitesi, maliyet ve hastada KMN gelişme riski göz önüne alınmalıdır. Kontrast maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, hastanın klinik risk profiliyle birlikte KMN gelişme riskini belirleyen önemli unsur olarak değerlendirilmektedir. İyonik ve osmolaritesi yüksek kontrast maddelerin kullanımına bağlı KMN gelişim riski daha yüksektir (107). Sonuç olarak; KMN gelişim riski, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda yüksek osmolariteli kontrast madde veya düşük osmolariteli kontrast madde kullanıldığında benzer oranlarda olmaktadır. Bununla birlikte kronik böbrek hastalığı olanlarda ve yüksek riskli hastalarda ise düşük osmolariteli kontrast madde kullanımı, yüksek osmolariteli kontrast maddeye göre KMN sıklığını anlamlı oranda azaltmaktadır (1,107).

**Tablo 3. Yüksek riskli hastalarda KMN gelişimini önleyici stratejiler( 16 )**

- İşlem öncesi yüksek riskli hastalar tespit edilmeli
- İşlem öncesi volüm eksikliğinden kaçınılmalı (Dehidratasyonun fizik muayene bulguları vena kava inferior kollaps indeksi, sol atrium çapı ve hepatik ven çaplarının ölçümü ile birlikte değerlendirilmeli)
- Nefrotoksik ilaçlar işlemden en az 24 saat önce kesilmeli (Özellikle NSAII ve aminoglikozid antibiyotikler)
- Agresif hidrasyon yapılmalı (İşlemden 12–24 saat önce i.v. %0.45 salin ile idrar çıkışı 150 ml/saat olacak şekilde ayarlanmalı veya 1 ml/kg/saat hızında verilmeli ve buna işlem esnasında da devam edilip, işlem sonrası 12–24. saate kadar sürdürmeli veya işlem öncesi oral 500 ml ve işlemden sonraki 24 saat içinde 2500 ml su içmeli)
- İşlemden önce noniyonik ve düşük osmolar kontrast madde kullanılmalı ve kontrast madde volümü 125 cc altında tutulmalı
- Kontrast madde kullanılan işlemler arasındaki süre en az 3 gün olmalı
- Kontrast madde kullanılmadan yapılabilecek diğer alternatif görüntüleme tekniklerini düşün
- N-asetilsistein 600 mg 2x1 (İşlemden 1 gün önce ve işlemden 2 gün sonrasına kadar 2x1 dozunda kullanılmalı)
- Fenoldopam yüksek riskli hastalarda 0.1 mg/kg/dk dozunda i.v. olarak işlemden 30 dakika önce verilebilir
- Nitrendipin işlemden 1 gün önce 20 mg 1x1 P.O, işlem sonrası 2 gün 20 mg 1x1 P.O verilebilir
- Eğer sol ventrikül fonksiyon yetersizliği varsa veya PCWP>15 mmHg ise diüretik verilebilir.

### **Diğer Önleyici Tedaviler:**

Mannitol, diüretik, renal doz dopamin, atriyal natriüretik peptid günümüzde artık önerilmeyen eski tedavi stratejileridir ve kesin olarak yararlı etkileri olduğu gösterilememiştir. Adenozin reseptör antagonistleri (teofilin), prostoglandinler (PGE1), endotelin antagonistleri, taurin, L-Arginin ve allopurinol ile yapılmış bazı çalışmalarda bunların KMN proflaksisinde etkili olabileceği gösterilmiştir (108,109). Fakat rutin proflakside önerilecek kadar yeterli klinik çalışma yapılmamıştır. Sonuç olarak kontrast madde uygulanması öncesinde yüksek riskli hastaların tespit edilmesi, yeterli hidrasyonun sağlanması, işlem esnasında düşük osmolar kontrast madde kullanılması, kontrast madde miktarının kısıtlanması ve işlemden 48–72 saat sonra serum kreatinin düzeyinin takibi KMN'nin önlemesi ve takibindeki en önemli noktalar. Çalışma sonuçlarına göre, asetilsistein (direkt oksidatif doku hasarını önleyerek) ve fenoldopam (selektif intrarenal vazodilatör) proflaktik olarak kullanılabilir.

### **Kontrast Nefropatide Prognoz**

McCullough ve ark. nın perkütan girişime giden 1826 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmanın sonucunda, diyaliz gerektiren KMN sıklığı <%1, hastane mortalitesi %35,7, iki yıllık sağkalım ise %18 olarak saptanmıştır (110). Yeni yapılan retrospektif bir çalışmada ise, KMN gelişen hastalarda hastane içi mortalite %22 bulunmuştur (4). Bu oran KMN gelişmeyenlerde sadece %1.4'tür. Kontrast madde nefropatisi gelişen ve hastaneden sağ olarak çıkan hastaların 1. ve 5. yılda mortalite oranları sırasıyla %12.1 ve %44.6'dır. Bu oranlar direkt olarak kontrast madde kullanımına bağlı prognozu yansıtmassa da bu hasta grubunda akut renal yetersizliğin gelişiminde önemli bir etken olan kontrast maddeye bağlı nefropati gelişiminin önlenmesinin prognozunu iyileştirilmesinde önemli bir faktör olacağı göz önüne alınmalıdır.

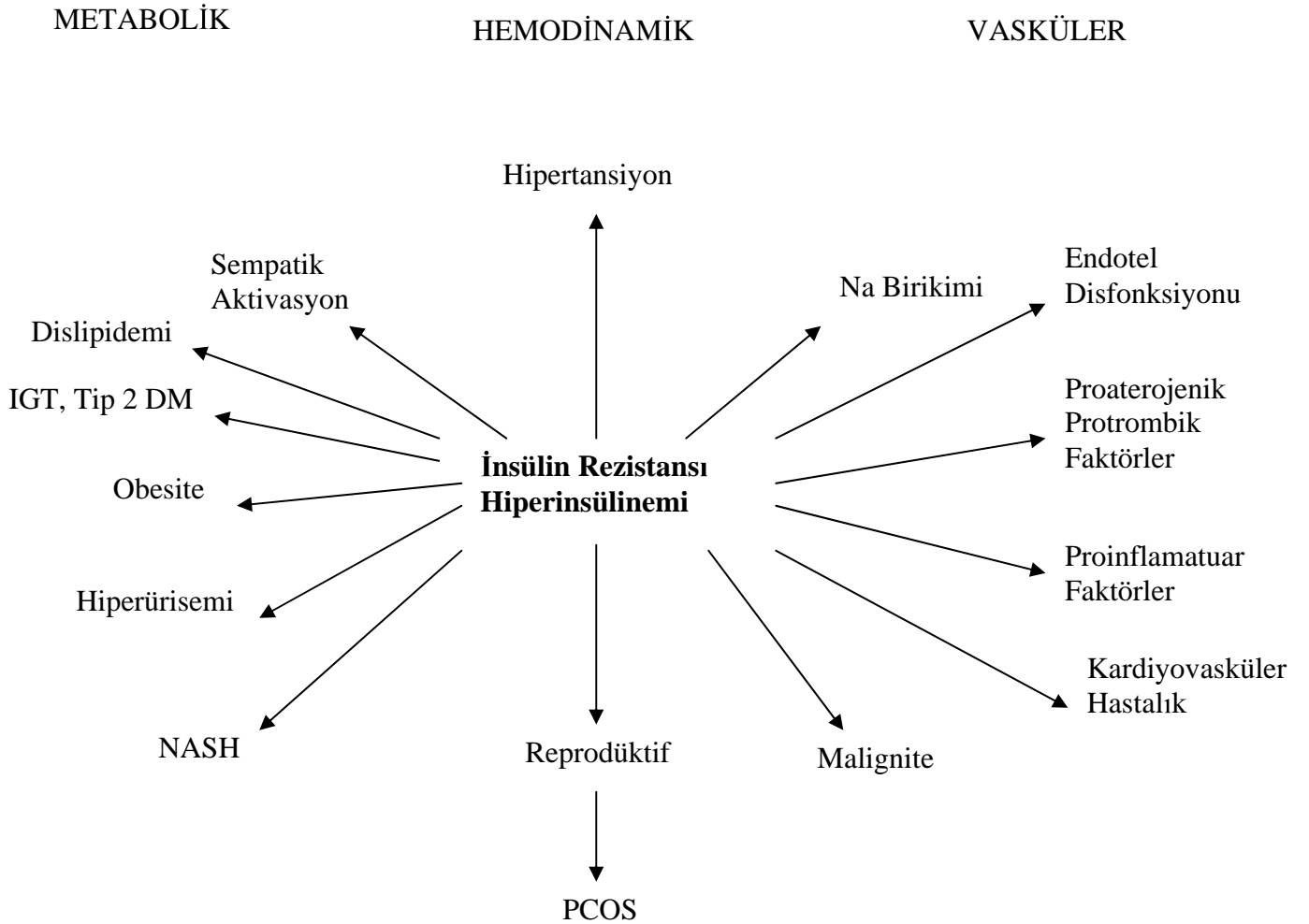


## METABOLİK SENDROM

### TANIM

Metabolik Sendrom, kalp damar hastalıklarına yol açan ve esas sorumlunun insülin direnci olduğu bir grup hastalıktır (Şekil1) (111,112). Hareketsiz yaşam ve onun getirdiği obezite ile yaşlanma nedeniyle salgın gibi birçok insanı etkilemektedir (115).

Metabolik Sendromu oluşturan bileşenler glukoz intoleransı veya diabet, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi. Dislipidemi, azalmış HDL kolesterol ve artmış trigliserid düzeylerini içermektedir.



Şekil-1: İnsülin direnci ve patolojiler yumağı

Metabolik sendrom kavramı kardiyometabolik risk artışına yol açan faktörlerin tek başına değil de bir araya gelerek etkili olduklarına dikkat çekmektedir ve esas olarak bizlere kardiyovasküler olay ve diyabet gelişme riski yüksek olan kişileri saptama imkanı vermektedir (113,114). Metabolik sendrom aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık 2 kat, tip 2 diyabetes mellitus riskini de yaklaşık 5 kat arttırmaktadır. (116). NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III' de (NHANES III) Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom prevalansı %23.7 olarak belirlenmiştir (117). Kadınlar (%23,4) ile erkekler (%24,0) arasında prevalans değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda metabolik sendromun ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya çıkmıştır. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) verilerine göre ülkemizde 30 yaş ve üzeri erişkinlerimizde metabolik sendrom sıklığı %32.8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38.6) bulunurken (118) METSAR'da (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) 20 yaş ve üzeri yetişkinlerimizde metabolik sendrom sıklığı %33.9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39.6) olarak saptanmıştır (119).

## **METABOLİK SENDROM GELİŞİMİNDE VİSERAL YAĞ DOKUSUNUN ÖNEMİ**

Araştırmalar abdominal obezitenin insülin direnci ve artmış kardiyovasküler riskle beraberliğini vurgular niteliktedir (120). İnternasyonal Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından konulan diagnostik kriterler göz önünde bulundurulacak olursa, obezite, özellikle abdominal olanının mevcudiyeti metabolik sendrom tanısı için zorunluluk olarak sayılmaktadır (121). Elde edilen bilimsel veriler yağlanmanın kendisinden ziyade, yağ hücresindeki olası fonksiyon kusurunun tip 2 diyabete götüreceği metabolik bozukluklardan sorumlu olabileceğini göstermektedir.

Obezite epidemisi, çok eski atalarımızdan devredilen ve kıtlık zamanlarında daha uzun yaşam süresini sağlamaya yönelik genlerimizle modern çevrenin sedanter ve fazla kalorili yaşam tarzı arasındaki çatışmadan kaynaklanmaktadır.

Yağ dokusu hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve kompleks bir endokrin organdır (122). Temel işlevlerinden olan enerji depolama işlevinin yürüyebilmesi için adipozitlerin optimal fonksiyon göstermeleri gerekmektedir. Enerji fazlalığında kalorik dengenin

sağlanabilmesi amacıyla yağ hücreleri önce fazla enerjiyi trigliseride çevirip (lipogenez) depolayarak hipertrofiye olurlar. Ardından sağlıklı adipositlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile yeni yağ hücreleri oluşturulur (Adipogenezis). Adipogenezis bir şekilde bozulmuşsa, yağ depolanması adipozit hipertrofisini daha da artırarak devam eder, sonuçta yağ dokusu disfonksiyonel hale gelir (123).

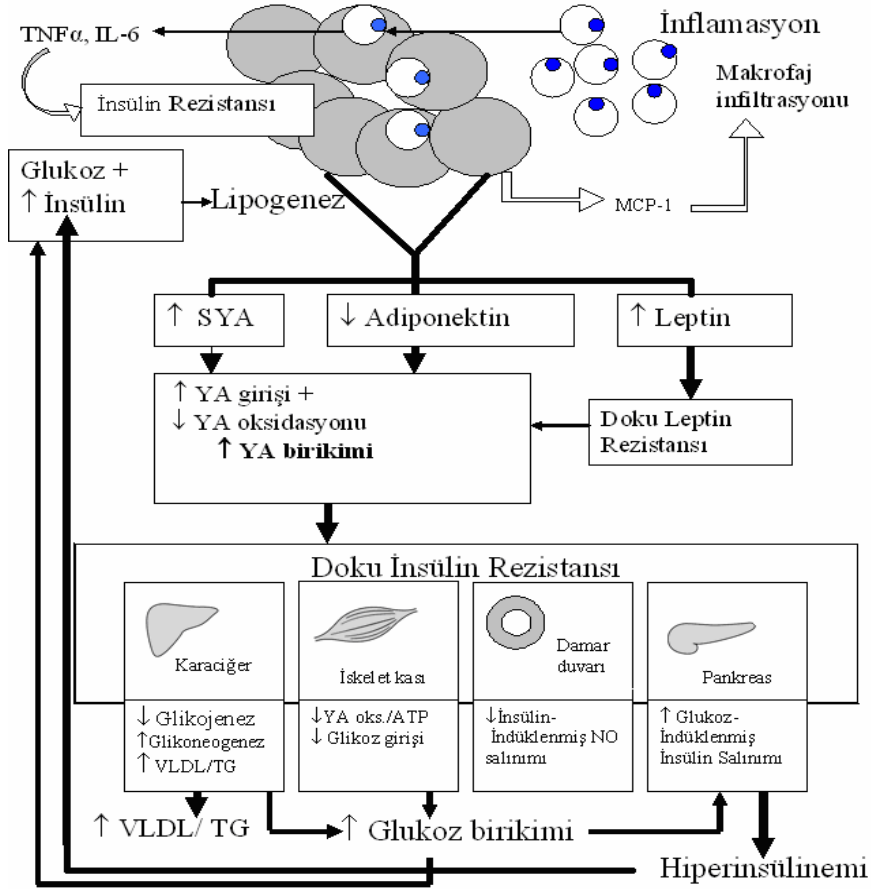
Subkutan yağ dokusu, periferik (total yağ dokusunun %80'i) trunkal, gluteofemoral, meme, inguinal bölge ve abdominal yağ dokusundan oluşur. Viseral yağ dokusu (total yağ dokusunun %20'si) intraperitoneal (omental, mezenterik, umblikal), ekstraperitoneal (peripankreatik, perirenal) ve pelvis içi yağ segmentlerinden oluşur (124). Diğer yağ depoları ise organ içi yağ (karaciğer, adale, kemik) ve periorgan (perikardial, kas etrafı, perivasküler, kemik etrafı ve orbital) yağlarından oluşmaktadır.

Ciltaltı periferik yağ dokusu en düşük düzeyde metabolik aktivite gösterir. Viseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan ulaşabilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir (125). Viseral yağ dokusunda artma bazal ve katekolaminlere olan lipoliz cevabında artmış; insüline olan antilipoliz cevabında azalmış duyarlılık oluşturur. Viseral yağ hipertrofisi TNF $\alpha$ , IL-6, PAI-1 artışı ve adiponektin azalması ile giden artmış bir inflamatuvar aktivite gösterir ve daha çok metabolik bozukluklara yol açar. Bu metabolik bozukluklar arasında aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı/tip 2 diyabet, proinflamatuvar profil, protrombotik profil, kan basıncında artma yer alır (126).

Yağ dokusunun %80'ini lipit oluşturur, bunun da %90'dan fazlasını trigliserid oluşturur. Depolanan trigliseridin yağ dokusuna özgün lipazlarla hidrolizi (lipoliz) serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserol oluşumuna neden olur ve SYA adipoz dokunun ana sekretuar ürünüdür (126). Disfonksiyonel adipozitlerden SYA'nın aşırı salınımı ya da periferik dokularca yetersiz kullanılması dolaşımdaki SYA'nın artmasına sebep olur. Bu durum, yağ depolama yetenekleri çok kısıtlı olan bazı organlarda ektopik birikime ve lipotoksisiteye neden olur (127). Kas ve karaciğerde bu türden yağ birikimi insülin direncine, pankreastaki lipotoksik yağ depolanması insülinopeniye ve neticede tip 2 diyabete neden olacaktır. Dolaşımda artmış SYA endotele bağımlı vazodilatasyon ve mikrovasküler fonksiyon kusurları sonrasında hipertansiyon için de bağımsız bir risk oluşturur (128). Ayrıca artmış açlık ya da

postprandial SYA; hipertrigliseridemi, düşük HDL, ufak ve yoğun LDL gibi lipoprotein partikül büyüklüğünde değişikliklerle seyreden dislipidemiye neden olur.

## METABOLİK SENDROM PATOGENEZİ



Şekil 2: Metabolik sendrom Patogenezi.( 187 )

Artan abdominal yağ dokusu, portal dolaşımdaki SYA miktarının artmasına neden olur. Yağ dokusundan azalmış Adiponektin salınımı birçok dokuda mitokondriyal yağ asidi uptake/oksidasyonunu azaltır. Yağ dokusundan salınan ve normalde dokularda yağ asidi oksidasyonunu artıran Leptin düzeylerinin artmasına karşın doku düzeyinde Leptine rezistans gelişir. Sonuç olarak intraselüler yağ asidi artışı ve yağ asidi metabolitlerinin (fatty acyl CoA, diacylglyceride ) akümülyasyonu insülin rezistansına neden olur. İnsülin rezistansının organlara spesifik etkileri ortaya çıkar. Hepatik glukoneogenezis artar, iskelet kasının glukoz uptake'ı azalır. Bunların sonucunda plazma glukoz düzeyleri artar, pankreastan insülin salınımı olur ve hiperinsülinemi gelişir. Oluşan yüksek glukoz ve insülin seviyesi beyaz yağ

dokusunu lipogenez yönünde stimüle eder. Yağ hücrelerinin boyutunun artması kemotaktik moleküllerin salınımına neden olur. Monosit kemoatraktan protein -1 salınır, makrofaj infiltrasyonu oluşur. İnflamatuvar sitokinlerden TNF $\alpha$ , IL-6 salınır. Bu sitokinler inflamatuvar bir yanıt oluşturur ve yağ dokusundaki insülin direncini artırır.

### METABOLİK SENDROM SINIFLAMASI

Günümüze kadar metabolik sendrom 5 ayrı grup tarafından değişik şekillerde tanımlanmıştır. (Tablo 4)

Tablo 4: Metabolik Sendrom sınıflaması (204)

Parametre	NCEP ATP3 2005	IDF 2005	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003
		Bel çevresi $\geq 94$ cm (E), $\geq 80$ cm(K)	İnsülin direnci veya açlık hiperinsülinemisi	İnsülin direnci; Glukoz $\geq 110$ mg/dl 2.saat glukoz $\geq 140$ mg/dl	İnsülin direnci için yüksek risk veya BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> veya bel çevresi $\geq 102$ E, $\geq 88$ K
Abnormalite sayısı	$\geq 3$	Ve aşağıdakilerden $\geq 2$	Ve aşağıdakilerden $\geq 2$	Ve aşağıdakilerden $\geq 2$	Ve aşağıdakilerden $\geq 2$
Glukoz	$\geq 100$ mg/dl	$\geq 100$ mg/dl	110–125 mg/dl		$\geq 100$ mg/dl 2.saat glukoz $\geq 140$ mg/dl
HDL	$< 40$ mg/dl E, $< 50$ mg/dl K veya ilaç tedavisi	$< 40$ mg/dl E, $< 50$ mg/dl K veya ilaç tedavisi	$< 40$ mg/dl	$< 35$ mg/dl E, $< 40$ mg/dl K	$< 40$ mg/dl E, $< 50$ mg/dl K
TG	$\geq 150$ mg/dl veya ilaç tedavisi	$\geq 150$ mg/dl veya ilaç tedavisi	$\geq 180$ mg/dl veya ilaç tedavisi	$\geq 150$ mg/dl	$\geq 150$ mg/dl
Obezite	Bel çevresi $\geq 102$ E, $\geq 88$ K		Bel çevresi $\geq 94$ E, $\geq 80$ K	Bel/kalça oranı $> 0.9$ E, $> 0.85$ K veya BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	
HT	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg

## İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Ya da insulinin metabolik etkilerine karşı direnç durumu olarak da adlandırılabilir. İnsülinin metabolik etkileri, endojen olarak üretilen glukozun baskılanması, periferik glukoz tutulumunun artırılması (ağırlıklı olarak kaslarda) ve glukoneogenezin baskılanması ve de yağ dokusundaki lipolizin baskılanmasıdır.

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıt sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5–2.0 kat yüksek bir seviye oluşur (129). İnsulin direnci tip 2 diabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin %25'inde (129) ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (130). Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir .

İlk tanımlandığında metabolik sendromun bileşenleri olarak santral obezite, hiperinsülinizm, hiperglisemi, hiperürisemi, hipertrigliseridemi, koroner hastalıklar serebrovasküler hastalıklara yatkınlık sayılmıştır. Sonraki yıllarda Sendrom X, İnsülin direnci sendromu, metabolik kardiovasküler sendrom, dismetabolik sendrom ve Reaven Sendromu gibi isimlerle anılmıştır.

Rölatif hiperinsulinemi ve insülin rezistans sendromuna ilişkin diğer özellikler sağlıklı görünümdeki kişilerin bir bölümünde belirlenebilirken (132) insülin direncinin prevalansı bilinmemektedir. İnsülin direncinin iyi bir şekilde tanımlanmamış oluşu klinikte kullanımını sınırlamaktadır (133). İnsüline karşı duyarlılık, normal glukoz toleranslı ve görünürde sağlıklı insanlarda bile çok geniş

bir aralıkta (üç kat ile dört kat) dalgalanmaktadır (131). Ayrıca insülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı olguların sadece üçte birinde insülin direnci ile ilişkili bulunurken intra abdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur.

Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin duyarlılığını etkileyebilir (134). Bunlardan bazıları örneğin cinsiyet kaçınılmazdır. Yine de bölgesel adipozite, iskelet kası kütlesi ve fizik kondisyon durumu ile bağıntılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdir. Puberte ve gebelik (ikinci ve üçüncü trimestreler) ile ilişkili hormonal değişimler insülin gereksiniminde sıklıkla önemli artışlara neden olurlar. Yaşlanmanın insülin duyarlılığı üzerine etkisi tartışmalıdır (135).

## **İNSÜLİN DİRENCİ SINIFLAMASI**

### **I. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflanması**

### **II. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflanması**

#### **I. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflanması**

#### **A:Prereseptör Düzeyde insülin Direnci**

Üç başlık altında sınıflanabilir.

- 1.Anormal beta hücre salgı ürünleri
- 2.Dolaşan insülin antagonistleri
- 3.İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar

#### **1. Anormal beta hücre salgı ürünleri:**

İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin- insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

#### **2. Dolaşan insülin antagonistleri:**

Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glucagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, antiinsülin antikoları ve insülin reseptör antikoları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.

#### **3. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar:**

Burada üç farklı bozukluk söz konusudur.

- a- Hedef dokulara yetersiz kan akımının olması (kapiller dansite azalması)
- b- Hedef dokuların fonksiyonel kan gereksiniminin sağlanamaması

c- İnsülinin endotelial hücrelere transportunda bozukluk (136).

Hedef dokulara yetersiz kan sağlanması bu dokulardaki kapiller dansitenin azalması ile belirlenir. Yapılan son çalışmalar iskelet kası kapiller dansitesi ve fiber tipinin insülin sensitivitesi ile çok yakın ilişki göstererek (137) tip 2 diabetiklerde insülin direncine katkıda bulunduğunu işaret etmektedirler. Tip 1 fiberler yavaş-seğirmeli oksidatif kas fiberleri olup insüline duyarlıdır. Tip 2b fiberler ise hızlı-seğirmeli glikolitik kas fiberleri olup insüline duyarlı değildir. Böylelikle tip 1 fiberlere göre daha az kapillere sahip olan tip 2b kas fiberlerinin insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (137,138).

İnsüline duyarlı hedef dokuların fonksiyonel kan gereksinimindeki bozukluklar da insülin etkisi için önemli sayılmaktadır. Fizyolojik hiperinsülineminin sağlıklı non-obez bireylerde (139) , tip 2 diabetiklerde (140) ve obezlerde (141,142) kas kan akımını artırdığı ve vazodilatasyona yol açtığı ve bunun da dokularda glikoz kullanımını artırdığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Kan akımındaki bu artış daha önce kapalı olan vasküler yatağın açılmasına, yeni kas fiberlerinin devreye girmesine ve kas glikoz kullanımının artmasına neden olur. Fakat kan akımındaki bu artışın dokulardaki glikoz kullanımında önemli bir artış sağlamadığını gösteren çalışmalar da vardır (143). İnsülinin vasküler endotelial hücrelere taşınmasındaki bozukluklar da preresseptör düzeydeki insülin direncine katkıda bulunurlar. Bu bozukluklar vasküler endotelial hücre defekt (144) ve insülinin difüzyonundaki bozukluklar (145) olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Fakat insülin direncinin oluşmasında endotelial hücre defektin katkısı daha belirgindir.

### **B:Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci:**

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekir. İnsülin reseptörü birbirlerine disülfid bağı ile bağlı alfa ve beta olmak üzere iki subuniteden oluşur.130 bin dalton ağırlıklı alfa subunitesi hücre dışına oturmuştur ve insülini bağlar. 90 bin dalton ağırlıklı olan beta subunitesi sitoplazmada yerleşmiş olup insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir ve insülin bağlandığında aktive olarak kendi kendisini fosforilize eder. Reseptör düzeyindeki insülin direnci insülinin bağlanma defektli olup iki bozukluk sorumludur.

1. Reseptör sayısının azalması
2. Reseptör mutasyonlar



### **İnsülin reseptör sayısının azalması:**

Tip 2 diabetikler reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur (146-151). Ayrıca insülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda defektler tanımlanmıştır.

### **İnsülin reseptör gen mutasyonları:**

İnsan insülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır (153). Bu mutasyonların her biri insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile ilişkili, birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir (154). Fakat yine de tip 2 diyabetiklerde insülin reseptör sayısında dolayısı ile insülin bağlanmasıdaki azalma tek başına insülin direncini açıklayamamaktadır (155–158).

### **C. Postreseptör Düzeyinde insülin Direnci**

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- 2.İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- 3.Glukoz transportunda azalma
- 4.Glikoz fosforilasyonunda azalma
- 5.Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- 6.Glikolizis/glikoz oksidasyonunda defektler

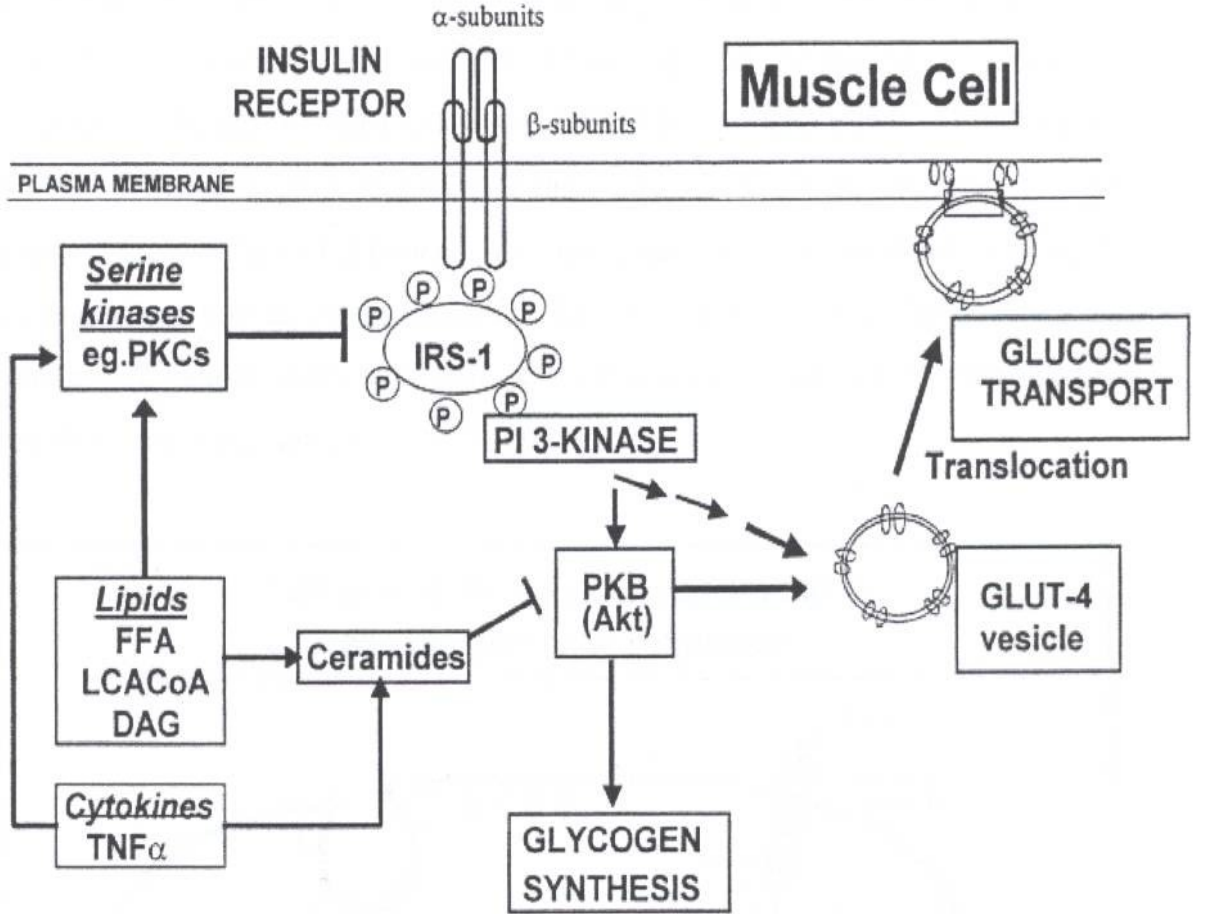
### **İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması:**

İnsülin reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli rolü vardır. Tip 2 diabetiklerde reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (151,159–161). İlginç olarak hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yakınlığı gösterilmiştir (159). Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmelerin tirozin kinaz aktivitesinin normalleştirilmesi tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını bu durumun da insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir.

### **İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler:**

İnsülin reseptör sinyal iletiminde rol alan hücre içi aracı substratların son yıllarda önemi giderek artmaktadır. Bunlar insülin reseptör substrat 1 (IRS–1), Fosfatidil inozitol 3-kinaz (PI–3 kinaz) ve Rad (Ras associated with diabetes) .

İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS -1' deki spesifik tirozin kalıntılarını fosforlar ve bunun sonucunda da insülin sinyalleri oluşur. Oluşan bu sinyaller de hedef hücre membranlarına glikozun transportu için gerekli uyarıları sağlar. Tip 2 diabetiklerde bu uyarı bozulmuştur. Hem IRS-1 fosforilasyonu ve hem de insülin ile uyarılmış PI3-kinaz aktivasyonlarının azalması insülin sinyal ileti yolundaki major anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. (Şekil 2)



**Şekil 3:** İnsülin Reseptörü ve Postreseptör Olaylar

#### **Azalmış glikoz transportu:**

Hedef hücrelere glikoz transportu da bozulmuştur. Bu ya insülin sinyal ileti uyarısının azalmasına ya da glikozu hücre içine taşıyan spesifik transporter proteinlerin doğrudan azalmasına bağlıdır (162,163). Hemen hemen tüm hücrelerde

glikoz uptake'i plazma membranlarında glikozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren glikoz transporter (GLUT) proteinlerince yönlendirilir. İskelet kası hücrelerinde iki majör GLUT proteini bulunmuştur; GLUT -1 primer olarak bazal glukoz alımında görev alırken, GLUT-4 major insülin bağımlı glukoz transportörü olarak görev yapmaktadır. GLUT-4 primer olarak iskelet ve kalp kas hücreleri ve adipoz doku gibi insülinin hedef hücrelerinde eksprese edilmektedir. Normal kas hücrelerinde GLUT-4 plazma membranı ve intraselüler depolar arasında sürekli olarak yer değiştirmektedir ve insülin yokluğunda %90'ı hücre içerisinde tutulmaktadır.

İn vivo şartlarda insülin ile yönlendirilen glikoz kullanımının % 5-20'sinden yağ dokusu % 80'inden ise iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kasındaki GLUT 4 transporterin önemi açıktır (163). Fakat yapılan çalışmalarda GLUT 4 transporter genindeki mutasyonların insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir (162). Yapılan son bir çalışmada reseptör tirozin kinaz aktivitesindeki defekt sonucu sinyal peptidlerinin fosforlanmasının azaldığı bunun da glikoz transportunun bozulmasından kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir (164-166).

#### **Glikoz fosforilasyonu azalması:**

Glikozun hücre içine transportundan sonraki aşama glikoz fosforilasyonudur. Tip 2 diabetiklerde hücre içi glikoz fosforilasyonu bozulmuştur ve bu erken bir defekt olarak göze çarpar. Hekzokinaz II'in aracılık ettiği bu bozulmuş glikoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı bir adımdır (163).

#### **Glikojen sentezinde bozulma:**

Hem obezitede hem de tip 2 diyabetiklerde insülinin glikoz depolanmasını (glikojen sentezlenmesini) stimule etmesi bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada ileride diyabet gelişecek normal glikoz toleranslı bireylerde insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (167,168).

#### **Glikozis/glikoz oksidasyonu**

İnsülin aracılığıyla olan glikoz kullanımındaki diğer majör yol glikolizis/glikoz oksidasyonu olup bu diabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber (169) bir kısım diabetiklerde sağlam kalmıştır. Fakat bozukluk olanların da insülin direncine de katkısı azdır. Bu defekt gözlemlendiğinde ise bunun artmış SYA/lipid oksidasyonuna sekonder olarak edinilmiş olduğu düşünülmektedir.

## **II. İnsülin direncinin anatomo-patolojik sınıflanması**

İnsülin aracılığı ile olan glikoz kullanımında defekt veya insülin direnci başlıca üç dokuda oluşur. Bunlar iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glikozun uptake'ini, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak ve de glikoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikoz üretiminin azalmasına yol açar.

### **a-İskelet kasında insülin direnci:**

Yapılan birçok çalışmada da NIDDM'lu hastalarda insülin ile uyarılmış glikoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir (131,133,134). İskelet kasında insüline bağlı glikoz kullanımında defekt tip2 diyabetikler dışında non diyabetiklerde de görülmektedir (129).

İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda defekt tanımlanmasına rağmen insülin direncinde kastaki primer biyokimyasal defekt hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İnsülin reseptör bağlanmasında herhangi bir majör bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör azalmanın olması reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermektedir. Bu nedenle kastaki insülin direnci postreseptör düzeydedir.

### **b- Yağ dokusunda insülin direnci:**

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi (SYA) ve gliserole parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok hassastır. NIDDM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir (171,172). Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak SYA salınmasını artırır (173). İnsülinin en önemli etkilerinden biri lipolizisi baskılamak böylelikle de yağ asidi sübstratlarının okside olmasını önlemektir. Şişmanlarda lipolizisin baskılanmasının sağlıklılara göre daha az olduğu (171,174) keza artan SYA düzeylerinin de NIDDM gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (175). Ayrıca artan SYA düzeyleri diabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına yol açar. Büyük miktarlarda artan plazma SYA konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glikoz uptake'ini azaltmaktadır (176). Daha da önemlisi karaciğere gelen artmış SYA düzeyleri hem hepatik SYA oksidasyonu hem de hepatik glukoz üretimini uyarmaktadır. Randle siklusu olarak da bilinen bu glikoz - fatty acid siklusunda glikoneogenezin uyarılması yanında insülinin portal dolaşımda ekstraksiyonu azalmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş bu SYA düzeyleri beta

hücresinin insülin salgılanması üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır (177). Bu fenomen tıpkı glikoz toksisitesinde olduğu gibi lipotoksisite olarak adlandırılmaktadır. Yağ dokusunda da insülin direnci kesin nedeni tam belli olmamakla beraber postreseptör düzeydedir.

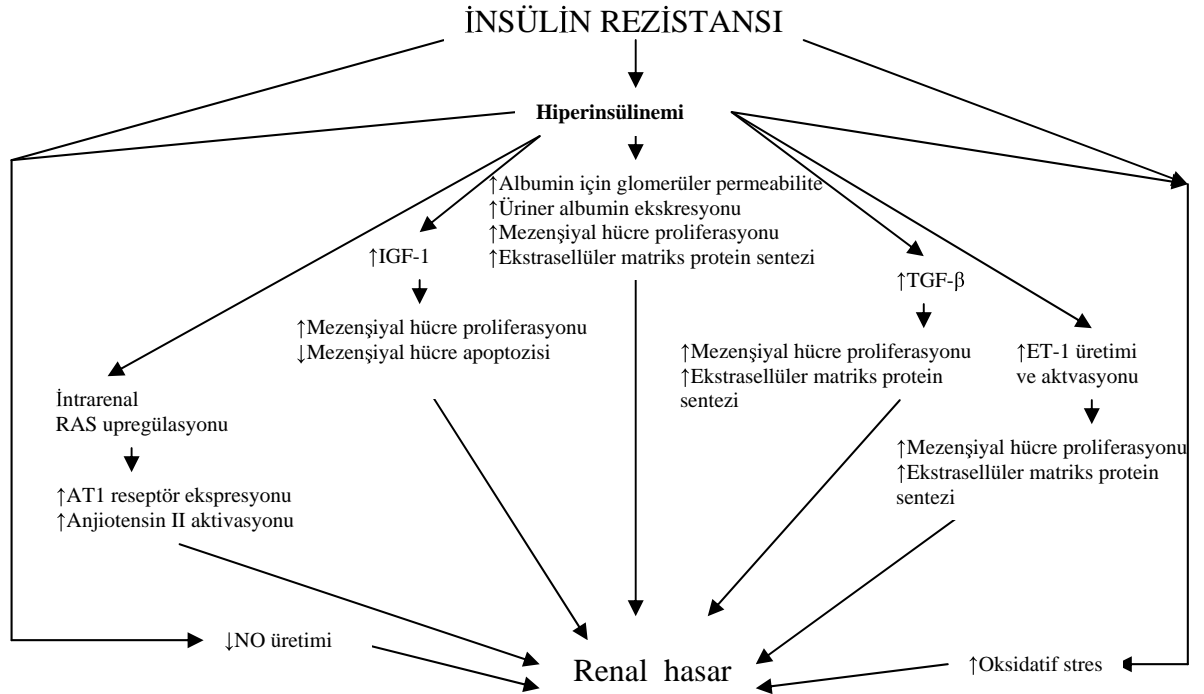
### **c-Karaciğerde insülin direnci:**

Genel olarak, Tip 2 diabette karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu iledir. Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Yapılan çalışmalarda, hepatik glukoz çıkışının, diabetik olmayanlara göre 2–3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma glukoz konsantrasyonunu doğrudan artırdığı ileri sürülmüştür (185,178). Karaciğer seviyesinde insülin direnci, açıkça postreseptör birçok mekanizmaları ilgilendirmektedir. En azından bir kısmı belki visceral yağ dokusu tarafından üretilen, SYA' nın taşınımının artışı ile açıklanabilmektedir. Şu ana kadar ikna edici bir şekilde NIDDM' a eğilimi artıracak ve karaciğerde metabolizmayı regüle edecek aday bir gen olaya karışmamaktadır.

### **İNSÜLİN DİRENCİ VE BÖBREK**

Metabolik sendromun komponentlerinden kan basıncı, kan glukozu ve lipid anormalliklerinin gelişiminde insülin direnci anahtar faktördür. Aslında insülin direnci metabolik sendromun iyi bir habercisidir. Metabolik sendromla böbrek hastalıklarının ilişkisi çoğunlukla bu sendromun komponentlerinden olan tip2 diyabet, hipertansiyon, obezite, düşük HDL düzeylerine atfedilerek açıklanmaya çalışılmıştır. Bu komponentlerin kardiyovasküler riski artırmanın yanı sıra kronik böbrek hastalığı için de bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir.

Ancak son epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki insülin direnci ve buna bağlı kompansatuar hiperinsülinemi böbrek hasarıyla ilişkili olabilir. Önemli sayıda temel çalışma bu hipotezi desteklemiştir; insülin direnci ve hiperinsülinemi çeşitli yollarla normal böbrekte hasar oluşturabilmektedir (Şekil: 4 ).



Şekil 4:İnsülin direncinin renal hasar yapma mekanizmaları (188).

## ANJİOTENSİN VE İNSÜLİN DİRENCİ

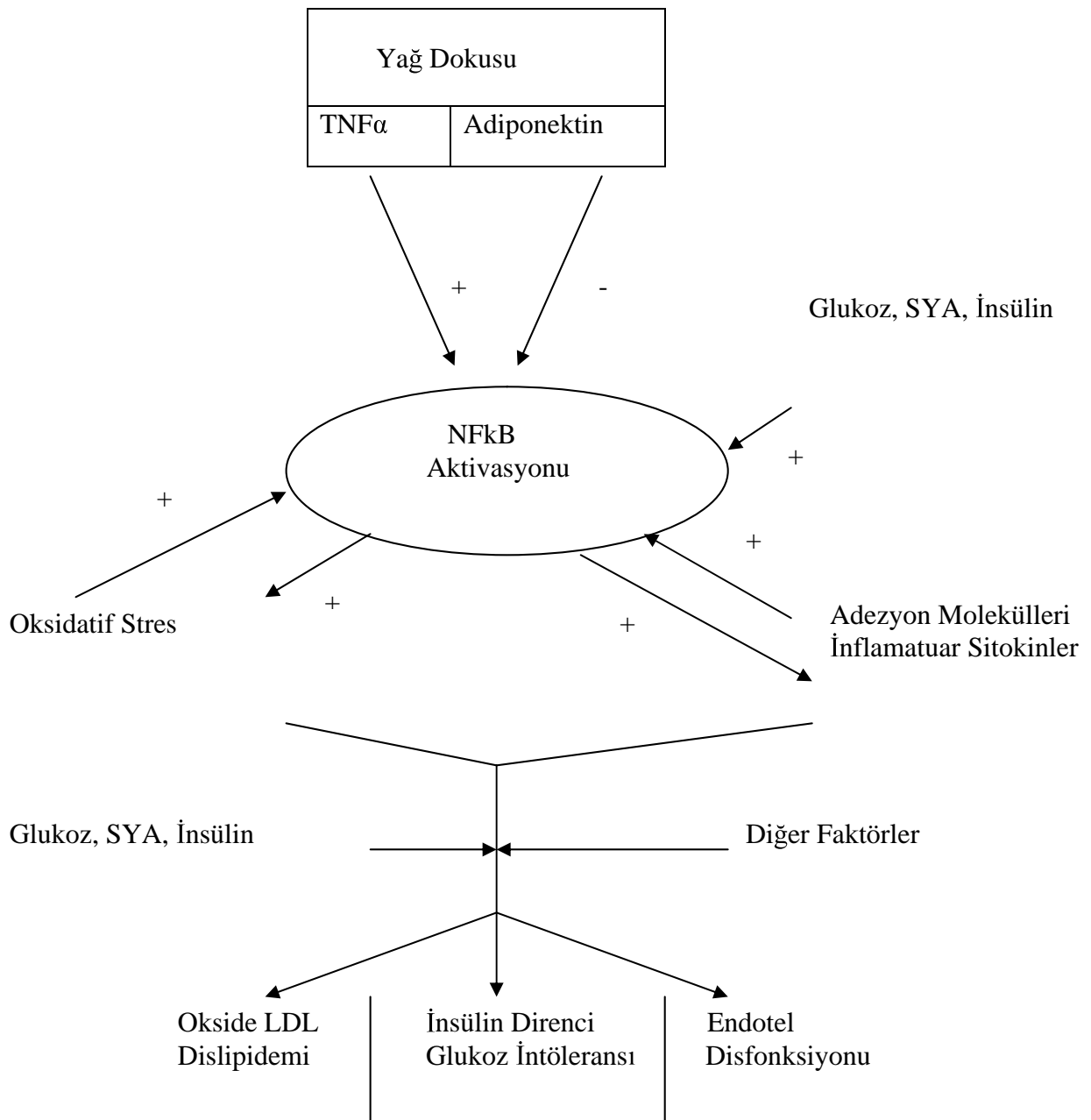
Anjiotensinojenden oluşturulan anjiotensinojen II (AngII) NADPH oksidazın aktivasyonu ile endotel fonksiyonlarını etkilemede ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde anahtar bir madde olarak iyi bilinir. Ang II büyük olasılıkla oksidatif stres yaratarak insülin direnci gelişiminde de rol almaktadır. Ang II'nin indüklediği insülin direnci mekanizmasını değerlendirmek için insüline duyarlı sıçanlar üzerinde hiperinsülinemik öglisemik glukoz klempt metodunu kullanarak 2 haftalık Ang II infüzyonunun etkileri çalışıldığında; hem glukoz infüzyon hızı hem de insülinle indüklenmiş kasa glukoz geri alımı belirgin şekilde azalmış bulundu (179). Bu nedenle,

Ang II'nin kronik kullanımı kas ve yağ dokusunda insülin direncine neden oldu. İn vitro çalışmalarda, ROS'(Reactive Oxygen Species) kültür edilmiş adipositlerde IRS1 (İnsülin Receptor Substrate-1) fosforilasyonu ve IRS-1 ile indüklenmiş PI3 kinaz aktivasyonu bozduğu GLUT-4'ün membrana translokasyonunu da bozarak, insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (9). Buna göre, RA sistemi bloke eden bir tedavi, muhtemelen oksidatif stresi inhibe ederek insülin direncini düzeltebilir.

Adipositler anjiotensinojenin yanı sıra insülin duyarlılığını düşürecek potansiyele sahip TNF $\alpha$ , rezistin, leptin ve SYA gibi (181) pek çok diğer adipokinlerden başka insülin duyarlılığını artıran adiponektin ve adrenomedüllini de salgılamaktadır.

Ang II'ye zıt olarak adrenomedüllin (AM) ROS'un oluşumunu inhibe eder (182). AM eksikliği olan farelerdeki Ang II infüzyonu doğal farelere göre daha çok insülin direnci göstermiştir (183). Bu durum endojen AM ile Ang II arasında antagonistik bir etki olabileceği fikrini akıllara getirdi.

Adiponektin ve TNF $\alpha$ 'nın metabolik etkileri birbirinin aksi yönlerdedir ve esas olarak NFkB mekanizması üzerinden ortaya çıkar (Şekil 5).



Şekil 5 :Metabolik Sendromun oluşmasında NFk B ve adipokinlerin rolü

Sonuçta TNF $\alpha$ ; İnsülin direncini artırır. Lipolizi uyarır (lipoprotein lipazı inhibe eder, hormona duyarlı lipazı uyarır). Proinflamatuvar özelliği vardır. NFkB'yi stimüle eder. IL6 üretimini uyarır.

Özetlemek gerekirse; metabolik sedromlu obez bireylerde muhtemelen oksidatif stresin aşırı üretimiyle insülin direncinin gelişmesinde insülin duyarlılığını etkileyen birçok adipokin üretimindeki dengesizlik sorumlu olabilir.



## **MATERYAL VE METOD**

### **HASTALAR:**

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye kliniklerinde yatan, herhangi bir nedenle kontrastlı tomografi çekilecek olan ve kreatinin değerleri 1.0 mg/dl ve üzerinde olan hastalar alındı. Serum kreatinin değerleri <1.0 mg/dl hastalar, insülin tedavisi alan diyabetik hastalar, hemodiyalize giren hastalar, aç olmayanlar ve yoğun bakım ihtiyacı olan kritik hastalar çalışmaya alınmadı.

### **ÇALIŞMA DİZAYNI:**

Bu tek merkezli gözlem çalışması prospektif düzende gerçekleştirildi. Kontrastlı tomografi çekilecek hastaların, işlem öncesi kreatinin, üre, lipid profili (kolesterol, HDL, LDL, trigliserit), albümin, ürik asit, CRP, açlık insülin, açlık glukoz ve hemoglobin düzeyleri çalışıldı. Kontrastlı tomografi sonrası 48. saatte kreatinin değerleri bakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, bel çevresi, BMI değerleri kaydedildi.

Diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, strok, kalp yetmezliği, sigara öyküsü sorgulanarak risk faktörleri belirlendi. Hastaların özellikle tomografi çekimi öncesi son 48 saat içinde kullandıkları ilaçlar (ADE inhibitörleri, ARB, aspirin, N-asetil sistein, statin, diüretik, NSAİİ.) kayıt edildi..

Hastalar metabolik sendrom olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma 2005 IDF kriterleri kullanılarak yapıldı. İnsülin direncini ölçmek için HOMA-IR değerleri hesaplandı ( $HOMA-IR = \frac{Glukoz(mg/dl) \times \text{İnsülin}(\mu U/dl)}{405}$ ).

Hastaların kreatinin klirensi MDRD formülü ile hesaplandı [ $GFR = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (yaş)^{0.203} \times (0.742 \text{ kadın ise})$ ] (189). Ekokardiyografide sol ventrikül EF kaydedildi. Hastaların tomografi çekimi esnasındaki sistolik ve diastolik tansiyonları ölçülüp kaydedildi, hidrasyon durumları belirlendi.

Tüm hastalara tomografi çekimi sırasında intravenöz 100 ml düşük osmolar noniyonik monomer olan iohexol (Omnipaque flakon, 300mg–100 ml’lik flakon, Opakim Tıbbi ürünler Ltd. Sti, İstanbul) verildi.

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS 16.0 bilgisayar programı kullanıldı. Tüm devamlı değişkenler ortalama±standart sapma olarak, sıklıklar yüzde (%) olarak ifade edildi. Grup ortalamalarını karşılaştırmak için Student T-testi,

frekans dağılımlarının karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Dağılımı homojen olmayan ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmaya 73 erkek (%77.7) ve 21 kadın (%22.3) hasta alındı. Metabolik sendrom 39 hastada saptandı (%41.4). Bu hastaların 17'si kadın (%43.6), 22'si erkekti (%56.4). 94 hasta içinde 10 hastada kontrast madde nefropatisi gelişti. Nefropati gelişen 10 hastanın, 9'u erkek, 1'i kadındı (E/K %90/10). Cinsiyet arasında gözlenen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p=0.322$ ). Hastalar kontrast madde nefropatisi gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı.

Metabolik sendrom kontrast nefropatisi gelişen grupta %60, gelişmeyen grupta %38.1 idi ( $p=0.182$ ). İnsülin direnci nefropati gelişen grupta %30, gelişmeyen grupta %17.9 saptandı ( $p=0.356$ ). Metabolik sendromu olan hastaların bazal kreatinin değerlerinin ortalaması 1.29, metabolik sendromu olmayan hastaların bazal kreatinin ortalamaları 1.26 idi. Metabolik sendromu olan ve olmayanlar arasında bazal kreatinin düzeyleri arasında fark yoktu.

Ortalama yaş KMN(+) grupta  $69.7 \pm 8.9$ , KMN(-) grupta  $60 \pm 17.4$  idi ( $p > 0,05$ ). İleri yaş kontrast nefropatisi için bir risk faktörü olarak suçlanmaktadır fakat bizim çalışmamızda nefropati gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Bazal kreatinin klirensi düzeyleri arasında nefropati gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0,022$ ). Nefropati gelişen grubun MDRD ile hesaplanan kreatin klirensleri daha düşüktü. Kreatinin  $\geq 1.3$  olanlar nefropati gelişen grupta %60, gelişmeyen grupta %22.6 ( $p=0,011$ ). Renal fonksiyondaki bozukluğun kontrast uygulanımı sonrası gelişen nefropatiyle ilişkili olduğu göze çarpmaktadır.(Şekil 6,7)

Hastaların değerlendirilen albümin, üre, kreatinin, ürik asit, CRP, hemoglobin, değerleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark saptandı.(Tablo 5 'te her iki grubun istatistik sonuçları görülmektedir.)

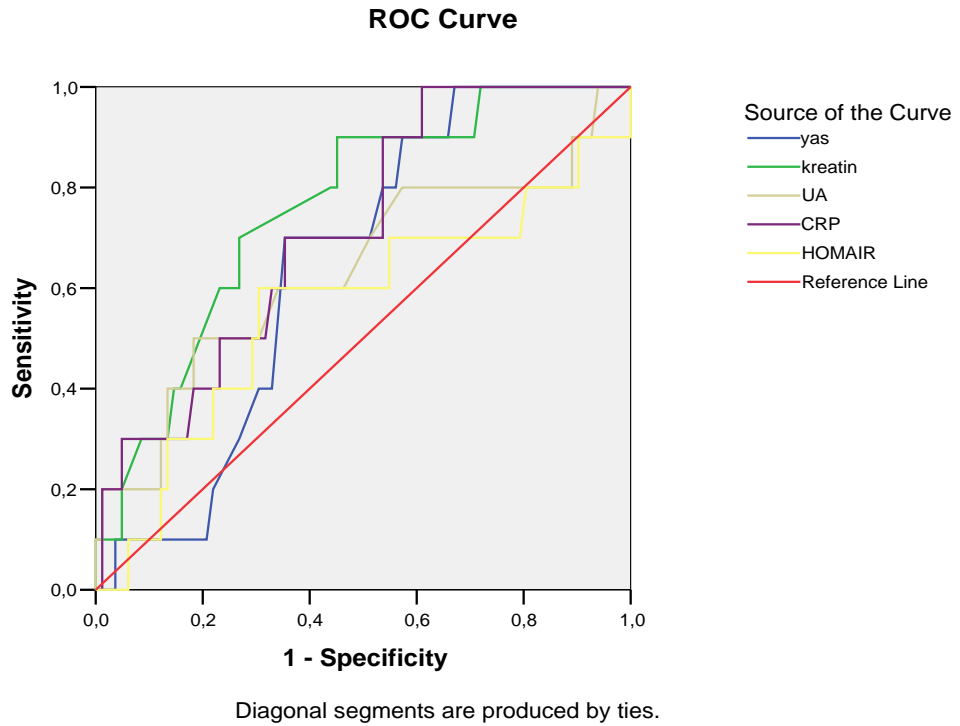
Değerlendirilen parametrelerden açlık kan şekeri, insülin, kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, HOMA-IR, Sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, bel çevresi, kilo ve BMI arasında iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.

Çalışmamızda diabetik hasta sayısı 5 idi (%6).Diabetik hastaların hiçbirinde kontrast nefropatisi gelişmedi.

Konjestif kalp yetmezliği kontrast madde nefropatisinin daha önce belirlenmiş olan risk faktörlerinden birisidir. Kontrast Nefropatisi gelişen grupta %30, gelişmeyen grupta %8.3 KKY saptandı. Bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ( $p=0.036$ ).

Hastaların hipertansiyon, sigara, koroner arter hastalığı, strok öyküsünün değerlendirilmesinde her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo:5).

Değerlendirilen hastalar içinde Aspirin kullanımı nefropati gelişen grupta %30, gelişmeyen grupta %13.1; Statin kullanımı sırasıyla %10, %6; ADEI kullanımı %40, %25; Diüretik kullanımı %40, %21 idi. Tüm bu gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

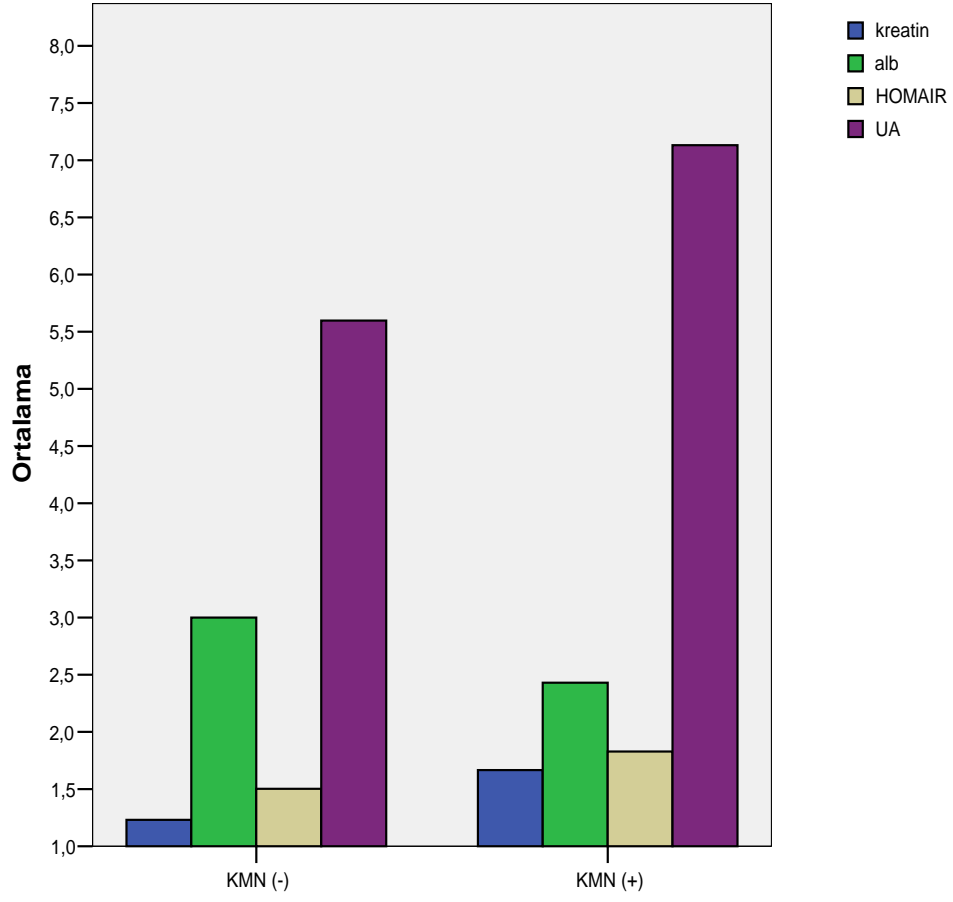


Şekil 6:ROC Eğrisi

Eğri altında kalan alan yaş için 0.644, kreatin için 0.757,ürük asit için 0.637, CRP için 0.726, HOMA-IR için 0.562.

Tablo 5:Hastaların Demografik ve Laboratuar Özellikleri

	KMN (+) (n=10)	KMN (-) (n=84)	P
Yaş	69,7 ±8,9	60±17,4	0,116
Sistolik TA	119±18,5	118±15	0,935
Diastolik TA	76±12,6	75±12	0,839
Bel Çevresi	96±13	94±13	0,634
Kilo	62±11,7	71±15	0,063
BMI	22,4±3,4	25±5,5	0,064
Üre	84±34	49±25	0,000
Kreatin	1,66±1,08	1,2±0,3	0,008
Albümin	2,4±0,6	3,0±0,7	0,029
Açlık kan şekeri	88,6±22	89±23	0,921
İnsülin	10,3±11,9	7,16±8,6	0,291
Hemoglobin	10,4±1,7	12,1±2,3	0,021
Kolesterol	139±37	156±40	0,230
Trigliserid	138±48	137±75	0,994
HDL	31±15	32±13	0,788
LDL	95±55	95±31	0,991
Ürik Asit	7,13±3,3	5,58±2	0,038
CRP	102±96	49±65	0,025
MDRD	52±16,8	65±17,2	0,022
HOMAIR	1,8±1,5	1,6±2,2	0,832
KKY %	30	8,3	0,036
Metabolik Send %	60	38,1	0,182
Cinsiyet E/K %	90/10	76/23	0,322
Diyabet %	0	6	0,428
Strok %	0	1,2	0,729
Hipertansiyon %	40	28,6	0,455
Sigara %	60	47	0,437
KoronerArterHst %	30	11,9	0,117
Aspirin kullanımı %	30	13,1	0,156
Statin kullanımı %	10	6	0,621
ACEI kullanımı %	40	25	0,310
Diüretik kullanımı %	40	21	0,190
Hidrasyon durumu %	40	66,7	0,097
İnsülin Direnci %	30	17,9	0,356
Kronik Böbrek Hst %	60	34,5	0,115
Kreatin ≥1,3 %	60	22,6	0,011
Hipoalbüminemi %	90	66,7	0,131



Şekil 7:KMN (+) ve KMN (-) grupların kreatinin, albümin, HOMA-IR, ürik asit karşılaştırılması

## TARTIŞMA

KMN, son yıllarda görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle beraber klinik pratikte sık rastlanan bir problem halini almıştır. Hastanede edinilen akut böbrek yetmezliğinin üçüncü sık karşılaşılan nedeni olmuştur (1). KMN hastaların hastanede kalış süresini artırarak morbidite ve mortalitenin artmasına ve tedavi maliyetlerinin yükselmesine yol açar. Bu nedenle KMN risk faktörlerinin önceden araştırılması ve günümüzde önerilen önlemlerin alınması önem arz etmektedir.

KMN başka bir etyolojik sebep olmaksızın, kontrast madde verilmesinden sonraki 48–72 saat içinde serum kreatinin düzeyinde %25 veya 0.5 mg/dl artış olmasıdır. Tipik olarak serum kreatinin düzeyi kontrast madde verildikten 24–72 saat sonra yükselmeye başlar, 3–5. günlerde maksimuma ulaşır ve 7. veya 10. günlerde normale iner.

KMN gelişim riski önceden varolan renal yetmezlik, diyabet, hipovolemi, ileri yaş, KKY, fazla miktarda kontrast madde kullanımı, non iyonik hiperosmolar kontrast madde kullanımı, eş zamanlı başka nefrotoksik ajan kullanımı olmasıyla öngörülebilmektedir. KMN gelişimi için Metabolik sendrom son yıllarda yeni risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Metabolik sendrom, temelinde insülin direncinin yattığı, abdominal obezite, diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, trigliserit yüksekliği, azalmış HDL 'den oluşan kardiyovasküler risk artışına yol açan bir grup hastalıktır.

Bu çalışmada plazma kreatinin değerleri >1.0 mg/dl arasında olan, herhangi bir nedenle kontrast madde verilip tomografi çekilen hastalar değerlendirilmiştir. Hastalar metabolik sendrom açısından IDF kriterleri kullanılarak gruplanmış, insülin direncini saptamak amacıyla açlık insülin ve glukoz değerleriyle HOMA-IR hesaplanmıştır. Hastaların kontrast verilmeden önceki kreatinin ve çekimden 48 saat sonraki kreatinin düzeyleri belirlenmiş, kreatin klirensi MDRD formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

KMN patofizyolojisinde birçok mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar renal medüller hipoksi ve direk tübüler toksisitedir. Bu mekanizmalar aynı zamanda MS etyolojik faktörlerinden artmış RAS aktivitesi, reaktif oksijen ürünleri, oksidatif stres ve artmış endotelin 1 aktivitesi ile daha da artmaktadır. Renin ve anjiyotensin 2

deneysel KMN çalışmalarında intrarenal vasokonstrüksiyona yol açan potansiyel mediatörlerdir. Abdominal obezite ek olarak RAS komponentler miktarını artırmaktadır (190). Endotelin 1 artması ve azalmış NO, renal medüller kanlanmanın azalmasıyla vasokonstrüksiyonla sonuçlanır (191,192).

Azalmış NO aktivitesi ve artmış endotelin I MS'un belirgin özellikleridir. Bununla birlikte HT, dislipidemi, glukoz intoleransı, hiperürisemi MS'un bileşenleridir ve bu da KMN geliştirme riskini artırmaktadır. Bundan dolayı Toprak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Metabolik sendromu KMN gelişimi için risk faktörü olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada koroner anjiyografi yapılan hastalar MS olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış ve MS olan grupta KMN gelişimi anlamlı olarak farklı izlenmiştir. MS, nefropati riskini 4.26, bozulmuş glukoz toleransı 4.72, yüksek trigliserit 4.06, çoklu damar tutulumu 3.14 kat artırmıştır. (Bunlar MS hastalarında KMN ön belirleyicileri olarak değerlendirilmiştir.)( 186)

Bizim çalışmamızda KMN gelişen grupta MS oranı %60, gelişmeyen grupta %38.1 idi, metabolik sendrom oranı yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiki anlamlılığa ulaşmadı ( $p=0.182$ ). Bu anlamsızlığın nedeni hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir. KMN gelişen 10 hasta mevcuttu ve bunların 6'sında MS vardı (%60).

İnsülin direnci KMN risk faktörü olarak daha önce çalışılmamıştı. Biz insülin direncini değerlendirmek amacıyla HOMA-IR değerlerini hesapladık. İnsülin direnci KMN gelişen grupta %30, KMN gelişmeyen grupta %17.9 saptandı ( $p=0.356$ ). Kontrast nefropatisi gelişen grupta daha yüksek oranda insülin direnci görülmesine rağmen istatistiki anlamlılık izlenmedi. Bunun sebebi hasta sayısının az olması olabilir.

Daha önceden varolan böbrek yetmezliği öyküsü KMN için en önemli risk faktörlerinden birisidir. GFH  $<60\text{ml/dk}$ 'nın altında olması KMN gelişimi için majör risk faktörüdür (16). Davidson ve arkadaşlarının PKAG yapılan 1144 hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada önceden varolan böbrek yetmezliği KMN gelişimi için en önemli tetikleyici risk faktörü olarak saptanmıştır (18). Bir başka çalışmada PKAG yapılan 378 hastanın %2'sinde, bazal kreatinin değeri  $1.5\text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde olanların %30'unda KMN gelişmiştir (19). Yapılmış olan 2034 hastalık bir seride, işlem öncesi serum kreatinin değerinin  $2\text{mg/dl}$  ve üzerinde olması KMN için en büyük risk faktörü olarak saptanmıştır (20).

Bizim çalışmamızda da kreatin klirensi ile KMN arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Yine kreatinin seviyesi 1.3 ve üzerinde olan grupta KMN gelişimi anlamlı yüksekliğe ulaşmıştır. Renal fonksiyonları bozuk hastalarda kontrast madde kullanımı gerekiyorsa, optimal hidrasyon sağlanmalı, en düşük doz ve düşük osmolariteli ajanlar kullanılmalıdır.

DM, KMN gelişmesinde rol oynamaktadır. Laudin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabeti ve azotemisi olmayan hastalarda KMN insidansı %2 olarak belirlenmiştir. Renal fonksiyonları korunmuş diyabetiklerde insidans %16, renal fonksiyonları bozulmuş diyabetiklerde risk %38 olarak belirlenmiştir. Böbrek fonksiyonları korunmuş, proteinüri veya mikroalbüminürisi olmayan diyabetik hastalarda KMN riski daha düşük olmakla beraber, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar sinerjistik etki nedeni ile KMN için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada diyabetik hasta sayısı 5 hastayla sınırlı kalmıştır ve bunların hiçbirisinde KMN saptanmamıştır. Hastanemize yatırılan diyabetik hastaların çoğunun insülin tedavisi altında olması ve insülin alan hastaları çalışma dışı bırakmamızdan ötürü bu sayı sınırlı kalmıştır. Ayrıca bu nedenle diyabetli hastaların KMN gelişimi ile ilişkisi anlamlı çıkmamıştır.

HT bazı yazılarda KMN gelişimi için minör risk faktörü olarak belirtilmektedir. (191,192,193 ). Bir çalışmada perkütan kateterizasyon yapılan 8628 hastada HT KMN için bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir. HT metabolik sendromun da bir komponentidir. Toprak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HT ile KMN arasında korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da anlamlı fark saptanmadı.( 186)

Literatürde iki çalışmada hiperkolesterolemi ile KMN ilişkisi incelenmiştir (194,195). Bu çalışmalara göre hiperkolesterolemi NO sentezini azaltarak KMN gelişimine neden olmaktadır. Biz çalışmamızda hiperkolesterolemi ile KMN arasında ilişki bulamadık. Toprak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada trigliserit yüksekliği ile KMN arasında kuvvetli ilişki saptamışlar (186). Bizim çalışmamızda trigliserit, HDL, LDL düzeyleri ile KMN arasında anlamlılık tespit edilmedi.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül fonksiyonunu belirtmekte kullanılan bir ölçüttür. Normal kişilerde %67±9'dur. Evre IV kalp yetersizliği olan hastalarda EF değeri özellikle %50'nin altında ise hastaların kardiyak performansları bozulduğu gibi renal perfüzyonları da bozulmaktadır ve bu hastalar kontrast maddeye maruz kaldıklarında KMN gelişimi normal bireylere göre daha yüksek olmaktadır



(196,197,198).Yaptığımız çalışmada da buna uygun olarak KMN gelişen grupta KKY daha yüksek saptanmıştır (p=0.036).

Hiperürisemi, KMN gelişimi için minör risk faktörleri arasında yer almaktadır (199). Aynı zamanda metabolik sendromun da minör komponentidir. Yüksek ürik asit seviyesi RAS, reaktif oksijen ürünlerini aktive ederek ve NO üretimini inhibe ederek KMN patogenezinde rol oynar (200,201).Yaptığımız çalışmada ürik asit yüksekliği ile KMN arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0.038).

İleri yaş KMN gelişmesini artırmaktadır. Bir prospektif çalışmada 70 yaş üstü kateterizasyon yapılan hastaların %11'i KMN geliştirmiştir (202). Diğer bir çalışmada >60 yaşta KMN %17 olmasına karşın, genç hastalarda %4 bulunmuştur (203). Yaşlılarda KMN gelişim nedenleri çalışılmamıştır. Belki de hastalarda olan yaşla renal fonksiyon bozulması, tortiozite sonrası renal adaptasyonun az olması, fazla miktarda kontrast madde ile damarların kalsifiye olması ve renovasküler hastalık varlığı olabilir(186). Bizim çalışmamızda KMN gelişen grupta yaş ortalaması 69.7±8.9, KMN gelişmeyen grupta yaş ortalaması 60±17.4 idi. Yaş ile kontrast madde nefropatisi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.116).

Çalışmamızda bazı sınırlamalar olmuştur. İlki, insülin rezistansını ölçmek amacıyla HOMA-IR değeri hesaplaması için açlık insülin değerleri çalışılmış ve bu nedenle kliniklerimizde yatan ve insülin tedavisi altındaki diyabet hastaları çalışmaya alınmamıştır. Bu nedenle oral antidiyabetik kullanan sınırlı sayıda diyabet hastası eklenebilmiştir. Yine hemodiyaliz insülin düzeylerini etkileyebileceğinden dolayı son evre KBY hastası olup hemodiyaliz programındaki hastalar alınmamıştır. Tok olan ve yoğun bakım koşullarında takip gerektiren kritik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Sonuç olarak KMN insidansı günümüzde artmıştır. Risk faktörlerinin üzerinde çalışılması ve kesinleşmiş risk faktörlerinin yanı sıra yeni risk faktörlerinin tanımlanması bu konuda daha hassas davranılması ve işlem öncesi riskli hastaların belirlenmesinin önemini ortaya çıkarmaktadır. KMN'nin halen spesifik bir tedavisi yoktur. Öncelikle yapılması gereken yüksek riskli hasta popülasyonunun tespit edilmesi ve koruyucu tedavinin planlanmasıdır.

Metabolik sendrom son zamanlarda KMN gelişimi için suçlanmıştır. Hem metabolik sendrom hem de KMN gelişiminde benzer patofizyolojik olaylar yer almakta, bu da iki olayın etkileşiminin söz konusu olabileceği fikrini

desteklemektedir. Bizim alışmamızda metabolik sendrom KMN gelişen 10 hastanın 6'sında mevcuttu (%60). Fakat hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır. Bu konuda daha geniş ve daha kapsamlı araştırmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Metabolik sendromlu hastalara kontrast madde verilirken nefropati gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. DETRENİS S, MESCHİ M, MUSİNİ S, SAVAZZİ G. LIGHTS AND SHADOWS ON THE PATHOGENESIS OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY: STATE OF THE ART. *NEPHROL DIAL TRANSPLANT*. 2005 AUG;20(8):1542–50.
2. THOMSEN HS, MORCOS SK. CONTRAST MEDIA AND THE KIDNEY: EUROPEAN SOCIETY OF UROGENITAL RADIOLOGY (ESUR) GUIDELINES. *BR J RADIOL*. 2003 AUG;76(908):513-8.
3. GUSSENHOVEN MJ, RAVENSBERGEN J, BOCKEL JH, ET AL. RENAL DYSFUNCTION AFTER ANGIOGRAPHY; A RISK FACTOR ANALYSIS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL VASCULAR DISEASE. *J CARDIOVASC SURG* 1991; 32:81–6.
4. RIHAL CS, TEXTOR SC, GRILL DE, ET AL. INCIDENCE AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF ACUTE RENAL FAILURE AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION. *CIRCULATION*. 2002 MAY 14;105(19):2259–64.
5. LUFFT V, HOOGESTRAAT-LUFFT L, FELS LM, ET AL. ANGIOGRAPHY FOR RENAL ARTERY STENOSIS: NO ADDITIONAL IMPAIRMENT OF RENAL FUNCTION BY ANGIOPLASTY. *EUR RADIOL*. 2002 APR;12(4):804-9. EPUB 2001 SEP 26.
6. ERLEY CM, DUDA SH, REHFUSS D, ET AL. PREVENTION OF RADIOCONTRAST- MEDIA-INDUCED NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH PRE-EXISTING RENAL INSUFFICIENCY BY HYDRATION IN COMBINATION WITH THE ADENOSINE ANTAGONIT THEOPHYLLINE. *NEPHROL DIAL TRANSPLANT* 1999;14:1146–9.
7. BERKSETH RO, KJELLSTRAND CM. RADIOLOGIC CONTRAST- INDUCED NEPHROPATHY. *MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA* 1984;68(2):351-71.
8. CAVUSOGLU E, CHHABRA S, MARMUR JD, ET AL. THE PREVENTION OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN PATIENTS UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION. *PROG CARDIOVASC DIS*. 2003 MAY-JUN;45(6):493-503.
9. KIDNEY DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE. K/DOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE: EVALUATION, CLASSIFICATION, AND STRATIFICATION. *AM J KIDNEY DIS* 2002; 39:17–31.
10. MADDOX TG. ADVERSE REACTIONS TO CONTRAST MATERIAL: RECOGNITION, PREVENTION, AND TREATMENT. *AM FAM PHYSICIAN* 2002; 66:1229–34.
11. SHAMMAS NC, KAPALIS MJ, HARRIS M, MCKINNEY D, COYNE EP. Aminophylline does protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invas Cardiol* 2001; 13:738-40.
12. PARFREY PS, GRIFFITHS SM, BARRET BJ, ET AL. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320:143-9.
13. LAUTIN EM, FREEMAN NJ, SCHOENFELD AH, ET AL. Radiocontrast associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157:49–58.
14. COCHRAN ST, WONG WS, ROE DJ. Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinical risk model. *Am J Roentgenol* 1983; 141:1027-33.
15. MANSKE CL, SPRAFKA JM, STRONY JT, WANG Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615-20.
16. TOPRAK O, CİRİT M. RISK FACTORS AND THERAPY STRATEGIES FOR CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY. *RENAL FAILURE*, 2006 ( IN PRESS).
17. MOORE RD, STEINBERG EP, POWE NR, ET AL. FREQUENCY AND DETERMINANTS OF ADVERSE REACTIONS INDUCED BY HIGH OSMOLALITY CONTRAST MEDIA. *RADIOLOGY* 1989; 170:727-32.
18. DAVIDSON CJ, LASKEY WK, HERMILLER JB, ET AL. RANDOMIZED TRIAL OF CONTRAST MEDIA UTILIZATION IN HIGH-RISK PTCA: THE COURT TRIAL. *CIRCULATION* 2000; 101:2172-7.
19. GRUBERG L, MINTZ GS, MEHRAN R, ET AL. THE PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF FURTHER RENAL FUNCTION DETERIORATION WITHIN 48 H OF INTERVENTIONAL CORONARY PROCEDURES IN PATIENT WITH PRE-EXISTENT CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY. *J AM COLL CARDIOL* 2000;36:1542-8.39

20. TALERCIO CP, VLIESTRA RE, ILSTRUP DM, ET AL. A RANDOMIZED COMPARISON OF THE NEPHROTOXICITY OF IOPAMIDOL AND DIATRIZOATE IN HIGH RISK PATIENTS UNDERGOING CARDIAC ANGIOGRAPHY. *J AM COLL CARDIOL* 1991; 17:384-90. T
21. Kini AS, Mitre CA, Kim M, et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:169-73.
22. Ogi M, Iwase N, Kitamura T, et al. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35:161-70.
23. Kini AS, Mitre CA, Kim M, et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:169-73.
24. MORCOS SK, THOMSEN HS, WEBB JAW. CONTRAST MEDIA INDUCED NEPHROTOXICITY: A CONSENSUS REPORT. *EUR RADIOL* 1999; 9:1602-13.
25. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:296-304. Ö2
26. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-82.
27. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, et al. High dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996; 200:119-122.
28. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615-20.
29. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, et al. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high risk patients. *J Endovasc Ther* 2001; 8:609-14.
30. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66:1229-34.
31. Esnault V. Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1362-4.
32. Larson TS, Hudson K, Mertz JJ, et al: Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin angiotensine system. *J Lab Clin Med* 1983; 101:385-39.
33. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:296-304.
34. Murphy SE, Barrett BJ, Parfrey PS. Disease of the month: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-82.
35. LOUIS BM, HOCH BS, HERNANDEZ C, ET AL. PROTECTION FROM THE NEPHROTOXICITY OF CONTRAST DYE. *REN FAIL* 1996; 18:639-46.

36. GUPTA RK, KAPOOR A, TEWARI S, ET AL. CAPTOPRIL FOR PREVENTION OF CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY IN DIABETIC PATIENTS: A RANDOMISED STUDY. *INDIAN HEART J* 1999; 51: 521–6.
37. PEACH MJ, DOSTAL DF. THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR AND THE ACTIONS OF ANGIOTENSIN II. *J CARDIOVASC PHARMACOL* 1990; 16: 30–5.
38. TOPRAK Ö, CİRİT M, BAYATA S, ET AL. KORONER ANJIYOGRAFI YAPILAN HASTALARDA İŞLEM ÖNCESİ VERİLEN KAPTOPRİLİN KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARASTIRILMASI. *ANADOLU KARDİYOL DERG* 2003; 3:98–103.
39. ANDERSON S, MEYER TW, RENNKE HG, ET AL. CONTROL OF GLOMERULAR HYPERTENSION LİMİTS GLOMERULAR INJURY IN RATS WITH REDUCED RENAL MASS. *J. CLİN. INVEST* 1985; 76:612–9.
40. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of nonionic low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186:183–187.
41. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991; 179:849–852.
42. RUDNICK MR, GOLDFARB S. PATHOGENESIS OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY: EXPERIMENTAL AND CLİNICAL OBSERVATIONS WITH AN EMPHASIS ON THE ROLE OF OSMOLALITY. *CARDIOVASC MED.* 2003;4 SUPPL 5:S28–33.
43. ANDERSEN KJ, VIK H, EIKESDAL HP, ET AL. EFFECTS OF CONTRAST MEDIA ON RENAL EPİTHELİAL CELLS IN CULTURE. *ACTA RADIOL SUPPL.* 1995;399:213-8.
44. HUMES HD, HUNT DA. TEKKANATK, HOLDEN MC: TOXIC EFFECTS OF N-METHYLGLUCOSAMINE ON RABBIT PROKSİMAL TUBULE SEGMENTS. *AM SOC CLİN INVEST* 1985.
45. UEDA J, NYGREN A, HANSELL P, ET AL. EFFECT OF İNTRAVENOUS CONTRAST MEDIA ON PROXİMAL AND DİSTAL TUBULAR HYDROSTATIC PRESSURE İN THE RAT KİDNEY. *ACTA RADIOLOGICA* 1993;34:83–7.
46. BATTENFELD R, KHATER A EL-R, DROMMER W, ET AL. IOXAGLATE-İNDUCED LİGHT AND ELECTRON MİCROSCOPIC ALTERATIONS İN THE RENAL PROXİMAL TUBULAR EPİTHELİUM OF RATS. *INVEST RADIOL* 1991;26:35–9.
47. KATHOLİ RE, WOODS WT JR, TAYLOR GJ, ET AL. OXYGEN FREE RADICALS AND CONTRAST NEPHROPATHY. *AM J KİDNEY DİS* 1998;32:64-71.
48. HİZOH I, HALLER C. RADIOCONTRAST-İNDUCED RENAL TUBULAR CELL APOPTOSİS: HYPERTONIC VERSUS OXİDATIVE STRESS. *INVEST RADIOL* 2002;37:428-34.
49. DERAY G, SPORER P, SUC JM, ET AL. NEPHROTOXİCİTY OF İODİNE CONTRAST MEDIA. *REV PRAT.* 1991 FEB 1;41(4):343-6.
50. OLDROYD SD, FANG L, HAYLOR JL, ET AL. EFFECTS OF ADENOSİNE RECEPTOR ANTAGONİSTS ON THE RESPONSES TO CONTRAST MEDIA İN THE İSOLATED RAT KİDNEY. *CLİN SCİ (LOND).* 2000 MAR;98(3):303-11.
51. ARAKAWA K, SUZUKİ H, NAİTOH M, ET AL. ROLE OF ADENOSİNE İN THE RENAL RESPONSES TO CONTRAST MEDIUM. *KİDNEY INT.* 1996 MAY;49(5):1199-206.
52. İDEE JM, LANCELOT E, BERTHOMMIER C, ET AL. EFFECTS OF NON-İONİK MONOMERİK AND DİMERİK İODİNATED CONTRAST MEDIA ON RENAL AND SYSTEMİK HAEMODYNAMİCS İN RENAL AND SYSTEMİK HAEMODYNAMİCS İN RATS. *FUNDAM CLİN PHARMACOL.* 2000 JAN-FEB;14(1):11-8.
53. GYOTEN M. ACTİVATION OF THE COMPLEMENT SYSTEM AND CYTOKİNE PRODUCTION BY RADIÖGRAPHİK CONTRAST MEDIA İN VASCULAR ENDOTHELİAL CELLS İN VİTRO. *NİPPON İGAKU HOSHASEN GAKKAI ZASSHI.* 1998 DEC;58(14):811–5.
54. AGMON Y, PELEG H, GREENFELD Z, ET AL. NİTRİK OXİDE AND PROSTANOİDS PROTECT THE RENAL OUTER MEDULLA FROM RADIÖCONTRAST TOXİCİTY İN THE RAT. *J CLİN INVEST.* 1994 SEP;94(3):1069–75.
55. PRASAD PV, PŘIATNA A, SPOKES K, ET AL. CHANGES İN İNTRARENAL OXYGENATION AS EVALUATED BY BOLD MRI İN A RAT KİDNEY MODEL FOR RADIOCONTRAST NEPHROPATHY. *J MAGN RESON IMAGING.* 2001 MAY;13(5):744–7.
56. HEYMAN SN, SHİNA A, BREZİS M, ET AL. PROXİMAL TUBULAR İNJURY ATTENUATES OUTER MEDULLARY HYPOXİK DAMAGE: STUDİES İN PERFUSED RAT KİDNEYS. *EXP NEPHROL.* 2002;10(4):259–66.
57. DUARTE CG, ZHANG J, ELLİS S. DİOCONTRAST, MANNİTOL, AND ENDOTHELİN ON BLOOD PRESSURE AND RENAL DAMAGE İN THE AGİNG MALE SPONTANEOUSLY HYPERTENSİVE RAT. *INVEST RADIOL.* 1999.
58. HEYMAN SN, CLARK BA, KAİSER N, ET AL. RADIÖCONTRAST AGENTS İNDUCE ENDOTHELİN RELEASE İN VİVO AND İN VİTRO. *J AM SOC NEPHROL.* 1992 JUL;3(1):58–65.

59. WANG A, HOLCSLAW T, BASHORE TM, ET AL. EXACERBATION OF RADIOCONTRAST NEPHROTOXICITY BY ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISM. *KIDNEY INT.* 2000 APR;57(4):1675–80.
60. PFLUEGER A, LARSON TS, NATH KA, ET AL. ROLE OF ADENOSINE IN CONTRAST MEDIA-INDUCED ACUTE RENAL FAILURE IN DIABETES MELLITUS. *MAYO CLIN PROC.* 2000 DEC;75(12):1275–83.
61. LEPOR NE. A REVIEW OF PHARMACOLOGIC INTERVENTIONS TO PREVENT CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY. *REV CARDIOVASC MED.* 2003;4 SUPPL 5:S34–42.
62. WASAKI M, KAWAMURA H, SUGIMOTO J, ET AL. COMPARATIVE TOXIC EFFECTS OF IOBITRIDOL AND IOHEXOL ON THE KIDNEY. *INVEST RADIOLOG.* 1998 JUL;33(7):393–400.
63. AZMUS AD, GOTTSCHALL C, MANICA A, ET AL. EFFECTIVENESS OF ACETYLCYSTEINE IN PREVENTION OF CONTRAST NEPHROPATHY. *J INVASIVE CARDIOL.* 2005 FEB;17(2):80–4.
64. LIN J, BONVENTRE JV. PREVENTION OF RADIOCONTRAST NEPHROPATHY. *CURR OPIN NEPHROL HYPERTENS.* 2005 MAR;14(2):105–10.
65. SCHMÍDEK HH, MOREIRA D, HARDER DR. DIATRIZOATE MEGLUMINE-INDUCED DILATION OF RAT BASIL ARTERY: AN IN VITRO STUDY. *NEUROSURGERY.* 1983 FEB;12(2):137–41.
66. BENABE JE, CRUZ-SOTO MA, ARTINEZ-MALDONADO M. CRITICAL ROLE OF EXTRACELLULAR CALCIUM IN VANADATE-INDUCED RENAL VASOCONSTRICTION. *AM J PHYSIOL.* 1984 MAR;246(3 PT2):F317–22.
67. DANGAS, G.; IAKOVOU, I.; NIKOLSKY, E.; ET AL. CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN RELATION TO CHRONIC KIDNEY DISEASE AND HEMODYNAMIC VARIABLES. *AM J CARDIOL.* 2005, 95, 13–19.
68. SOLOMON R, WERNER C, MANN D, ET AL. EFFECTS OF SALINE, MANNITOL AND FUROSEMIDE ON ACUTE DECREASES IN RENAL FUNCTION INDUCED BY RADIOCONTRAST AGENTS. *NEW ENG J MED.* 1994;331(21):1416–20.
69. Barret BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171–178.
70. LINDHOLT JS. RADIOCONTRAST INDUCED NEPHROPATHY. *EUR J VASC ENDOVASC SURG.* 2003;25:296–304
71. THOMSEN HS, ALMEN T, MORCOS SK. GODOLINUM-CONTAINING CONTRAST MEDIA FOR RADIOGRAPHIC EXAMINATIONS: A POSITION PAPER. *EUR RADIOLOG* 2002; 12:2600–5.
72. GRUBERG L, MINTZ GS, MEHRAN R, ET AL. THE PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF FURTHER RENAL FUNCTION DETERIORATION WITHIN 48 H OF INTERVENTIONAL CORONARY PROCEDURES IN PATIENT WITH PRE-EXISTENT CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY. *J AM COLL CARDIOL* 2000;36:1542–8.
73. GARE M, HAVIV YS, BEN-YEHUDA A, ET AL. THE RENAL EFFECT OF LOW-DOSE DOPAMINE IN HIGH-RISK PATIENTS UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY. *J AM COLL CARDIOL.* 1999 NOV 15;34(6):1682–8.
74. WEISBERG LS, KURNIK PB, KURNIK BR. RISK OF RADIOCONTRAST NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS. *KIDNEY INT.* 1994 JAN;45(1):259–65.
75. CARRARO M, MANCINI W, ARTERO M, ET AL. DOSE EFFECT OF NITRENDIPINE ON URINARY ENZYMES AND MICROPROTEINS FOLLOWING NON-IONIC RADIOCONTRAST ADMINISTRATION. *NEPHROL DIAL TRANSPLANT* 1996;11:444–8.
76. NUAMAYER HH, JUNGE W, KUFNER A, ET AL. PREVENTION OF RADIOCONTRAST- MEDIA-INDUCED NEPHROTOXICITY BY THE CALCIUM CHANNEL BLOCKER NITRENDIPINE: A PROSPECTIVE RANDOMISED CLINICAL TRIAL. *NEPHROL DIAL TRANSPLANT* 1989;4: 1030–6.
77. BAKRIS GL, BURNETT JC JR. A ROLE FOR CALCIUM IN RADIOCONTRAST-INDUCED REDUCTIONS IN RENAL HEMODYNAMICS. *KIDNEY INT.* 1985 FEB;27(2):465–8.
78. KOCH JA, PLUM J, GRABENSEE B, ET AL. PROSTAGLANDIN E1: A NEW AGENT FOR THE PREVENTION OF RENAL DYSFUNCTION IN HIGH RISK PATIENTS CAUSED BY RADIOCONTRAST MEDIA? PGE1 STUDY GROUP. *NEPHROL DIAL TRANSPLANT.* 2000 JAN;15(1):43–9.
79. BAGSHAW SM, GHALI WA.. THEOPHYLLINE FOR PREVENTION OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. 2005 MAY 23;165(10):1087–93.
80. KINI AS, MITRE CA, KIM M, ET AL. A PROTOCOL FOR PREVENTION OF RADIOGRAPHIC CONTRAST NEPHROPATHY DURING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION: EFFECT OF SELECTIVE DOPAMINE RECEPTOR AGONIST FENOLDOPAM. *CATHETER CARDIOVASC INTERV* 2002; 55:169–73.
81. MUELLER C, BUERKLE G, BUETTNER HJ, ET AL. PREVENTION OF CONTRAST-MEDIA ASSOCIATED NEPHROPATHY: RANDOMIZED COMPARISON OF 2 HYDRATION REGIMENS IN 1620 PATIENT UNDERGOING CORONARY ANGIOPLASTY. *ARCH INTERN MED* 2002; 162: 329–36.
82. EISENBERG RL, BANK WO, HEDGOCK MW. RENAL FAILURE AFTER MAJOR ANGIOGRAPHY CAN BE AVOIDED WITH HYDRATION. *AM J ROENTGENOL* 1981; 136:859–61.

83. ATKINS JL. EFFECT OF SODIUM BICARBONATE PRELOADING ON ISCHEMIC RENAL FAILURE. *NEPHRON*. 1986;44(1):70-4.
84. SPORER H, LANG F, OBERLEITHNER H, ET AL. INEFFECTIVITY OF BICARBONATE INFUSIONS ON THE COURSE OF POSTISCHAEMIC ACUTE RENAL FAILURE IN THE RAT. *EUR J CLIN INVEST*. 1981AUG;11(4):311-5.
85. BARONI EA, COSTA RS, VOLPINI R, COIMBRA TM. SODIUM BICARBONATE TREATMENT REDUCES RENAL INJURY, RENAL PRODUCTION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA, AND URINARY TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA URINARY TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA EXCRETION IN RATS WITH DOXORUBICIN-INDUCED NEPHROPATHY. *AM J KIDNEY DIS*. 1999 AUG;34(2):328-37.
86. BIRD JE, GIANCARLI MR, MEGILL JR, ET AL. EFFECTS OF ENDOTHELIN IN RADIOCONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN RATS ARE MEDIATED THROUGH ENDOTHELIN-A RECEPTORS. *J AM SOC NEPHROL*. 1996 AUG;7(8):1153-7.
87. KURNIK BRC, ALLGREN RL, GENTER FC, ET AL. PROSPECTIVE STUDY OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE FOR THE PREVENTION OF RADIOCONTRAST- INDUCED NEPHROPATHY. *AM J OF KIDNEY DIS* 1998;31(4):674-80.
88. BROWN RS, RANSIL B, CLARK BA. PREHYDRATION PROTECTS AGAINST CONTRAST NEPHROPATHY IN HIGH RISK PATIENTS UNDERGOING CARDIAC CATHETERIZATION. *J AM SOC NEPHROL* 1990; 1:330.
89. KIEN ND, MOORE PG, JAFFE RS. CARDIOVASCULAR FUNCTION DURING INDUCED HYPOTENSION BY FENOLDOPAM OR SODIUM NITROPRUSSIDE IN ANESTHETIZED DOGS. *ANESTH ANALG* 1992; 74:62-78.
90. LEPOR NE. A REVIEW OF CONTEMPORARY PREVENTION STRATEGIES FOR RADIOCONTRAST NEPHROPATHY: A FOCUS ON FENOLDOPAM AND N-ACETYLCYSTEINE. *REV CARDIOVASC MED* 2003; 4:15-20.
91. STONE GW, TUMLIN JA, MADYOON H, ET AL. DESIGN AND RATIONALE OF CONTRAST - A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF FENOLDOPAM MESYLATE FOR THE PREVENTION OF RADIOCONTRAST NEPHROPATHY. *REV CARDIOVASC MED* 2001; 1:31-6.
92. CHU VL, CHENG JW. FENOLDOPAM IN THE PREVENTION OF CONTRAST MEDIA INDUCED ACUTE RENAL FAILURE. *ANN PHARMACOTHER*. 2001; 35:1278-82.
93. TUMLIN JA, WANG A, MURRAY PT, ET AL. FENOLDOPAM MESYLATE BLOCKS REDUCTIONS IN RENAL PLASMA FLOW AFTER RADIOCONTRAST DYE INFUSION: A PILOT TRIAL IN THE PREVENTION OF CONTRAST NEPHROPATHY. *AM HEART J* 2002; 143:894-903.
94. ALLAQABAND S, TUMULURI R, MALIK AM, ET AL. PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY OF N-ACETYLCYSTEINE, FENOLDOPAM, AND SALINE FOR PREVENTION OF RADIOCONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY. *CATHETER CARDIOVASC INTERV* 2002; 57:279-83.
95. BROWN RS, RANSIL B, CLARK BA. PREHYDRATION PROTECTS AGAINST CONTRAST NEPHROPATHY IN HIGH RISK PATIENTS UNDERGOING CARDIAC CATHETERIZATION. *J AM SOC NEPHROL* 1990; 1:330.
96. BRIGUORI C, MANGANELLI F, SCARPATO P, ET AL. ACETYLCYSTEINE AND CONTRAST AGENT-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY. *J AM COLL CARDIOL* 2002; 40:298-303.
97. TADROS GM, MOUHAYAR EN, AKINWANDE AO, ET AL. PREVENTION OF RADIOCONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY WITH N-ACETYLCYSTEINE IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY. *J INVASIVE CARDIOL* 2003; 15:311-4.
98. BAKER CS, WRAGG A, KUMAR S, ET AL. A RAPID PROTOCOL FOR THE PREVENTING OF CONTRAST-INDUCED RENAL DYSFUNCTION: THE RAPPID STUDY. *J AM COLL CARDIOL* 2003; 41:2114-8.
99. BRIGUORI C, MANGANELLI F, SCARPATO P, ET AL. ACETYLCYSTEINE AND CONTRAST AGENT-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY. *J AM COLL CARDIOL* 2002;40:298-303.
100. BOCCALANDRO F, AMHAD M, SMALLING RW, ET AL. ORAL ACETYLCYSTEINE DOES NOT PROTECT RENAL FUNCTION FROM MODERATE TO HIGH DOSES OF INTRAVENOUS RADIOGRAPHIC CONTRAST. *CATHETER CARDIOVASC INTERV*, 2003; 58:342-3.
101. LEHNERT T, KELLER E, GONDFOLD K, ET AL. EFFECT OF HEMODIALYSIS AFTER CONTRAST MEDIA ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY. *NEPHROL DIAL TRANSPLANT* 1998; 13:358.
102. SCHINDLER R, STAHL C, VENZ S, ET AL. REMOVAL OF CONTRAST MEDIA BY DIFFERENT EXTRACORPOREAL TREATMENTS. *NEPHROL DIAL TRANSPLANT* 2001; 16:1471-4.
103. GOUGE SF, MOORE JJ, ATKINS F, ET AL. RADIOCONTRAST REMOVAL BY DIALYSIS MEMBRANES. *BLOOD PURIF* 1991; 9:182-7.
104. OKAHISA T, SOGABE M, HAYASHI S, ET AL. CONTRAST MEDIUM-REMOVING EFFECT OF HEMOFILTRATION AND HEMODIAFILTRATION. *J MED INVEST* 1998; 45:87-93.
105. BERGER ED, BADER BD, BOSKER J, ET AL. CONTRAST MEDIA-INDUCED KIDNEY FAILURE CANNOT BE PREVENTED BY HEMODIALYSIS. *DTSCH MED WOCHENSCHR* 2001; 126:162-6.
106. VOGT B, FERRARI P, SCHONHOLZER C, ET AL. PROPHYLACTIC HEMODIALYSIS AFTER RADIOCONTRAST MEDIA IN PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY IS POTENTIALLY HARMFUL. *AM J MED* 2001; 111:692-8.

107. BARRET BJ, CARLISLE EJ. META-ANALYSIS OF THE RELATIVE NEPHROTOXICITY OF HIGH AND LOW-OSMOLALITY IODINATED CONTRAST MEDIA. *RADIOLOGY* 1993; 188: 171-8.
108. BRIGUORI C, TAVANO D, COLOMBO A. CONTRAST AGENT ASSOCIATED NEPHROTOXICITY. *PROG CARDIOVASC Dis* 2003; 45:493-503.
109. EISENBERG RL, BANK WO, HEDGOCK MW. RENAL FAILURE AFTER MAJOR ANGIOGRAPHY CAN BE AVOIDED WITH HYDRATION. *AM J ROENTGENOL* 1981; 136:859-61.
110. MCCULLOUGH PA, WOLYN R, ROCHER LL, ET AL. ACUTE RENAL FAILURE AFTER CORONARY INTERVENTION: INCIDENCE, RISK FACTORS, AND RELATIONSHIP TO MORTALITY. *AM J MED* 1997;103:368-75.
111. LEBOVITZ, H.E., 2001A. INSULIN RESISTANCE: DEFINITION AND CONSEQUENCES. *EXP. CLIN. ENDOCRINOL. DIABETES* 109 (SUPPL.2), S135-S148
112. LEBOVITZ, H.E., 2001B. ORAL THERAPIES FOR DIABETIC HYPERGLYCEMIA. *ENDOCRINOL. METAB. CLIN. N. AM.* 30, 909-933
113. WEYER, C., BOGARDUS, C., MOTT, D.M., PRATLEY, R.E., 1999. THE NATURAL HISTORY OF INSULIN SECRETORY DYSFUNCTION AND INSULIN RESISTANCE IN THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *J. CLIN. INVEST.* 104, 787-1184
114. HANLEY, A.J., WILLIAMS, K., STERN, M.P., HAFFNER, S.M., 2002. HOMEOSTASIS MODEL ASSESMENT OF INSULIN RESISTANCE IN RELATION TO THE INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASE: THE SAN ANTONIO HEART STUDY. *DIABETES CARE* 25, 1177-1184
115. ZIMMET P, ALBERTI KG, SHAW J. GLOBAL AND SOCIETAL IMPLICATIONS OF THE DIABETES EPIDEMIC. *NATURE* 2001; 414: 782-87.
116. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, DANIELS SR, DONATO KA, ECKEL RH, FRANKLIN BA, ET AL. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THE METABOLIC SYNDROME AN AMERICAN HEART ASSOCIATION/NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE SCIENTIFIC STATEMENT. *CURRENT OPINION IN CARDIOLOGY* 2006, 21: 1-6
117. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. PREVALENCE OF THE METABOLIC SYNDROME AMONG US ADULTS: FINDINGS FROM THE THIRD NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY. *JAMA* 2002; 287: 356-9
118. ONAT A, SANSOY V. HALKIMIZDA KORONER HASTALIGIN BAŞ SUÇLUSU METABOLİK SENDROM: SIKLIĞI, UNSURLARI, KORONER RİSK İLE İLİŞKİSİ VE YÜKSEK RİSK KRİTERLERİ. *TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ ARAŞ* 2002; 30: 8-15
119. KOZAN Ö, OĞUZ A, ABACI A., EROL Ç., ÖNGEN Z., TEMİZHAN A., ÇELİK Ş. PREVALENCE OF THE METABOLIC SYNDROME AMONG TURKISH ADULTS. *EUR. J. CLIN. NUTRITION* 2007; 61: 548-53
120. WAJCHENBERG BL. SUBCUTANEOUS AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE: THEIR RELATION TO THE METABOLIC SYNDROME. *ENDOCR REV* 2000; 21: 697-738
121. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. THE METABOLIC SYNDROME-A NEW WORLDWIDE DEFINITION. *LANCET* 2005; 366: 1059-1062
122. PI-FUNYER FX. THE RELATION OF ADIPOSE TISSUE TO CARDIOMETABOLIC RISK. *CLIN CORNERSTONE* 2006; 8(SUPPL): S14-S23
123. BAYS H, BLONDE L, ROSENSON R. ADIPOSOPATHY: HOW DO DIET, EXERCISE AND WEIGHT LOSS DRUG THERAPIES IMPROVE METABOLIC DISEASE IN OVERWEIGHT PATIENTS? *EXPERT REV CARDIOVASC THER* 2006; 4: 871-895
124. ARNER P. REGIONAL DIFFERENCES IN PROTEIN PRODUCTION BY HUMAN ADIPOSE TISSUE. *BIOCHEM SOC TRANS* 2001; 29: 72-75
125. LEWIS GF, CARPENTER A, ADELI K, GIACCA A. DISORDERED FAT STORAGE AND MOBILIZATION IN THE PATHOGENESIS OF INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES. *ENDOCR REV* 2002; 23: 201-229
126. EROL A. ADIPOBIOLOGY-BASED PHARMACOLOGY. *BIOMED REV* 2006; 17: 73-87
127. BAYS H, MANDARINO L, DEFONZO RA. ROLE OF THE ADIPOCYTE, FREE FATTY ACIDS, AND ECTOPIC FAT IN PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PEROXISOMAL PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR AGONISTS PROVIDE A RATIONAL THERAPEUTIC APPROACH. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 2004; 89: 463-478
128. Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, et al. High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 808-813
129. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73.



130. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-57.
131. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
132. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti E, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary heart disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;320:702-6.
133. Kahn R. Insuline resistance insensitivity and insulin unresponsiveness. A nesessary distinction. *Metabolism* 1987 ;27(suppI2): 1893-1902.
134. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1378-88.
135. Ferrannini E, Vichi S, Beck Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. European group for the study of Insulin resistance (EGIR). Insulin action and age. *Diabetes* 1996;45:947-53.
136. CHIU JD, RICHEY JM, HARRISON LN, ZUNIGA E, KOLKA CM, KIRKMAN E, ELLMERER M, BERGMAN RN. DIRECT ADMINISTRATION OF INSULIN INTO SKELETAL MUSCLE REVEALS THAT THE TRANSPORT OF INSULIN ACROSS THE CAPILLARY ENDOTHELIUM LIMITS THE TIME COURSE OF INSULIN TO ACTIVATE GLUCOSE DISPOSAL. *DIABETES* 2008;25
137. KROTKIEWSKI M, SIEDELL JC, BJORNTORP P. GLUCOSE TOLERANCE AND HYPERINSULINEMIA IN OBESE WOMEN: ROLE OF ADIPOSE DISTRIBUTION, MUSCLE FIBER CHARACTERISTICS AND ANDROGENS. *J INTERN MED* 1990; 228; 385-92.
138. GARVEY WT, MAIANU L, HANCOCK JA, GOLICHOWSKI AM, BARON A. GENE EXPRESSION OF GLUT 4 IN SKELATAL MUSCLE FROM INSULIN-RESISTANT PATIENTS WITH OBESITY, IGT, GDM AND NIDDM. *DIABETES* 1992; 41: 465-79.
139. BARON AD. HEMODYNAMIC ACTION OF INSULIN. *AM J PHSIOL* 1994; 267; E 187-202.
140. BARON AD, LAAKSO M, BRECHTEL G, EDELMAN SV, REDUCED CAPACITY AND AFFINITY OF SKELETAL MUSCLE FOR INSULIN MEDIATED GLUCOSE UPTAKE IN NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETIC SUBJECTS EFFECTS OF INSULIN THERAPY. *J CLIN INVEST* 1991 ;87: 1186-94.
141. LAAKSO M, EDELMAN SV, BRECHTEL G, BARON AD. DECREASED EFFECT OF INSULIN TO STIMULATE SKELETAL MUSCLE BLOOD FLOW IN OBESE MAN. A NOVEL MECHANISM FOR INSULIN RESISTANCE. *J CLIN INVEST* 1990; 85; 1844-52.
142. STEINBERG HO, CHAKER H, LEAMING R, JOHNSON A, BRECHTEL A, BARON AD, OBESITY I INSULIN RESISTANCE IS ASSOCIATED WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IMPLICATIONS FOR THE SYNDROME OF INSULIN RESISTANCE. *J CLIN INVEST* 1996;97: 2601-10.
143. NUUTILA P, RAITAKARI M, LAINE H ET AL. ROLE OF BLOOD FLOW IN REGULATING INSULIN-STIMULATED GLUCOSE UPTAKE IN HUMANS. *J CLIN INVEST* 1996; 97: 1741-7.
144. KING GI, JOHNSON SM. RECEPTOR-MEDIATED TRANSPORT OF INSULIN ACROSS ENDOTHELIAL CELLS. *SCIENCE* 1985;227:1983-6.
145. PRAKASH S, MOSKHAGUNDAM L, PEIRIS AN, STAGNER J I, GINGERICH RL, SAMOLS E. INTERSTIAL INSULIN DURING EUGLYCEMIC-HYPERINSULINEMIC CLAMP IN OBESE AND LEAN INDIVIDUALS. *METABOLISM* 1996; 45: 951-6.
146. Kutlu M. insulin reseptör Tayini ve Reseptör Dinamiginin incelenmesi. Kitap: Diabetolojiye giriş. Editörler: Buyukdevrim S, Yılmaz T, Satman i, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Of set, istanbul, 1996: 67-68.
147. OLEFSKY JM. INSULIN RESISTANCE AND ACTION. AN IN VITRO AND IN VIVO PERSPECTIVE. *DIABETES* 1981; 30: 990- 95.
148. RIZZA RA, MANDARINO LJ, GERICH JE. MECHANISM AND SIGNIFICANCE OF INSULIN RESISTANCE IN NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS. *DIABETES* 1981; 30: 990- 5.
149. CARO JF, ITTOOP O, POPRIES WJ ET AL. STUDY ON THE MECHANISM OF INSULIN RESISTANCE IN THE LIVER FROM HUMANS WITH NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES. INSULIN ACTION AND BINDING IN ISOLATED HEPATOCYTES, INSULIN RECEPTOR STRUCTURE AND KINASE ACTIVITY. *J CLIN INVEST* 1986; 78:249-58.

150. COMI RJ, GRUNBERGER G, GORDEN P. REALTIONSHIP OF INSULIN BINDING AND INSULIN-STIMULATED TYROSINE KINASE ACTIVITY IS ALTERED IN TYPE II DIABETES. *J CLIN INVEST* 1987; 79: 453-62.
151. THIES R, MOLINA JM, CIAVALDI TP, FRIEDENBERG GR, OLEFSKY JM. INSULIN RECEPTOR AUTOPHOSPHORYLATION AND ENDOGENOUS SUBSTRATE PHOSPHORYLATION IN HUMAN ADIPOCYTES FROM CONTROL, OBESE AND NIDDM SUBJECTS. *DIABETES* 1990; 39: 250-58.
152. TRICHITTA V, BRUNELLI A, CHIAVETTA A, BENZI L, PAPA V, VIGNERI R. DEFECTS IN INSULIN-RECEPTOR INTERNATIONALIZATION AND PROCESSING IN MONOCYTE OF OBESE SUBJECTS OBESE NIDDM PATIENTS. *DIABETES* 1989; 38: 1579-84.
153. SEINO S, SEINO M, BELL GI. HUMAN INSULIN-RECEPTOR GENE. *DIABETES* 1990; 39: 129-33.
154. KADOWAKI T, KADOWAKI H, RECHLER MM ET AL. FIVE MUTANT ALLELES OF THE INSULIN RECEPTOR GENE IN PATIENTS WITH GENETIC FORMS OF INSULIN RESISTANCE. *J CLIN INVEST* 1990; 86: 254-62.
155. Olefsky JM, Reaven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1997; 26: 680- 88.
156. ARNER P, EINARSSON K, EWERTH S, LIVINGSTONE J. STUDIES ON THE HUMAN LIVER INSULIN RECEPTORS IN NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS. *J CLIN INVEST* 1986; 77: 1716-18.
157. GROOP LC, BONNADONNA RC, DEL PRATO S ET AL. GLOCOSE AND FREE FATTY ACID METABOLISM IN NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS. EVIDENCE FOR MULTIPLE SITES OF INSULIN RESISTANCE. *J CLIN INVEST* 1989; 84: 205-15.
158. FIRTH R, BELL P, RIZZA R. INSULIN ACTION IN NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS: THE RELATIONSHIP BETWEEN HEPATIC AND EXTRAHEPATIC AND INSULIN RESISTANCE AND OBESITY. *METABOLISM* 1987; 36: 1091-5.
159. FREIDENBERG GR, REICHART D, OLEFSKY JM, HENRY RP. REVERSIBILITY OF DEFECTIVE ADIPOCYTE INSULIN RECEPTOR KINASE ACTIVITY IN NON-INSULIN DIABETES MELLITUS. EFFECT OF WEIGHT LOSS. *J CLIN INVEST* 1988; 82: 1398-406.
160. MAEGWA H, SHIGETA Y, EGAWA K, KOBAYSHAI M. IMPAIRED AUTOPHOSPHORYLATION OF INSULIN RECEPTORS FROM ABDOMINAL SKELETAL MUSCLES IN NON-OBESE SUBJECTS WITH NIDDM. *DIABETES* 1993; 40: 813-19.
161. NOLAN JJ, FREIDENBERG G, HENRY R, REICHART D, OLEFSKY JM. ROLE OF HUMAN SKELETAL MUSCLE INSULIN RECEPTOR KINASE IN THE IN VIVO INSULIN DEPENDENT DIABETES AND OBESITY. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 1994; 78: 471-7.
162. DEFRONZO RA, BONADONNA RC, FERRANNINI E. PATHOGENESIS OF NIDDM IN: ALBERTI KGMM, ZIMMET P, DEFRONZO RA, KEEN H (EDS). INTERNATIONAL TEXTBOOK OF DIABETES MELLITUS. JOHN WILEY & SONS LTD. 1997; 31: 635-89.
163. KARŞIDAG K. INTRASELLULER GLUKOZ TRANSPORTERLERİ OLÇÜM METODOLOJISI VE KLİNİK ONEMİ. KİTAP: DIABETOLOJİYE GİRİŞ. EDITORLER: BUYUKDEVİRİM S, YILMAZ T, SATMAN I, DİNÇÇAĞ N, KARŞIDAG K, ALTUNTAŞ Y. FATİH OF SET, İSTANBUL, 1996: 79-86.
164. SHEPHERD PR, KAHN BB. GLUCOSE TRANSPORTERS AND INSULIN ACTION: IMPLICATIONS FOR INSULIN RESISTANCE AND DIABETES MELLITUS. *N ENGL J MED* 1999; 341 :28-257.
165. COFFER PJ, JIN J, WOODGETT JR. PROTEIN KINASE B (C-AKT): A MULTIFUNCTIONAL MEDIATOR OF PHOSPHOTIDYLINOSITOL 3-KINASE ACTIVATION. *BIOCHEM J* 1998; 335: 1-13.
166. CAREY JO, AZEVEDO JL JR, MORRIS PG, PORIES WJ, DOHN GL. OKADAIC ACID, VANADATE AND PHENYLARSINE OXIDE STIMULATE 2-DEOXYGLUCOSE TRANSPORT IN INSULIN RESISTANT HUMAN SKELETAL MUSCLE. *DIABETES* 1995; 44: 682-8.
167. GULLI G, FERRANNINI E, STERN M, HAFFNER S, DEFRONZO RA. THE METABOLIC PROFILE OF NIDDM IS FULLY ESTABLISHED IN GLUCOSE-TOLERANT OFFSPRING OF TWO MEXICAN-AMERICAN NIDDM PARENTS. *DIABETES* 1992; 41 :157
168. ERIKSSON J, FRANSSILA-KALIUNKI A, EKSTRAND A ET AL. EARLY METABOLIC DEFECTS IN PERSONS AT INCREASED RISK FOR NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES. *N ENGL J MED* 1989; 321 :337 - 43.
169. AVOGARO A, TOFFOLO G, MIOLA M ET AL. INTRACELLULAR LACTATE AND PYRUVATE INTERCONVERSION RATES INCREASED IN MUSCLE TISSUE OF NON-INSULIN DEPENDENT DIABETIC INDIVIDUALS. *J CLIN INVEST* 1996; 98: 108-15.
170. SHULMAN G, ROTHMAN D, JUE T, STEIN P, DEFRONZO RA, SHUL R. QUANTITATION OF MUSCLE GLYCOGEN SYNTHESIS IN NORMAL SUBJECTS AND SUBJECTS WITH NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES BY C-NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY. *N ENGL J MED* 1990; 322: 223-8
171. GROOP LC, BONADONNA RC, SIMONSON DC, ET AL. EFFECT OF INSULIN ON OXIDATIVE AND NON-OXIDATIVE PATHWAYS OF FREE FATTY ACID METABOLISM IN HUMAN OBESITY. *AM J PHYSIOL* 1992; 263: E79-84.

172. BODEN G, FATTY ACIDS AND INSULIN RESISTANCE. *DIABETES CARE* 1996; 19:391-395.
173. HOWARD BV. LIPOPROTEIN METABOLISM IN DIABETES. *CURR OPIN LIPIDOL* 1994;5:216-220.
174. KORUGAN O, ALTUNTAŞ Y, HEKİM N. CAN INSULIN MEDIATED SUPPRESSION OF FFA AND GLYCEROL BE USED TO EVALUATE THE LIPOLYTIC ACTIVITY DURING IV INSULIN TOLERANCE TEST *DIABETOLOGIA* 1997; 40:A245.
175. SWISLOCKI ALM, CHEN Y-DI, GOLAY A, CHANG MO AND REAVEN GM. INSULIN SUPPRESSION OF PLASMA FFA CONCENTRATION IN NORMAL INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. *DIABETOLOGIA* 1987;30:622-626
176. BONADONNA RC, GROOP LC, ZYCH K, SHANK M, DEFRONZO RA. DOSE DEPENDENT EFFECT OF INSULIN ON PLASMA FREE FATTY ACID TURNOVER OXIDATION IN HUMANS. *AM J PHYSIOL* 1990;259:E736-E750.
177. ZHOU Y-P, GRILL VE. LONG TERM EXPOSURE OF RAT PANCREATIC ISLETS FATTY ACIDS INHIBITS GLUCOSE-INDUCED INSULIN SECRETION AND BIOSYNTHESIS THROUGH A GLUCOSE FATTY ACID CYCLE. *J CLIN INVEST* 1994;93:870-6
178. FIRTH RG, BELL PM, MARSH HM, HANSEN I, RIZZA RA. POSTPRANDIAL HYPERGLYCEMIA IN PATIENTS WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES. *J CLIN INVEST* 1986;77:1525-32.
179. OGIHARA T, ASANO T, ANDO K ET AL. ANGIOTENSIN II-INDUCED INSULIN RESISTANCE IS ASSOCIATED WITH ENHANCED INSULIN SIGNALING. *HYPERTENSION* 2002; 40: 872-879
180. OGIHARA T, ASANO T, KATAGIRI H ET AL. OXIDATIVE STRESS INDUCES INSULIN RESISTANCE BY ACTIVATING THE NUCLEAR FACTOR-KAPPA B PATHWAY AND DISRUPTING NORMAL SUBCELLULAR DISTRIBUTION OF PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE. *DIABETOLOGIA* 2004; 47: 794-805
181. HOUSTIS N, ROSEN ED, LANDER ES. REACTIVE OXYGEN SPECIES HAVE A CAUSAL ROLE IN MULTIPLE FORMS OF INSULIN RESISTANCE. *NATURE* 2006; 440: 944-948
182. SHIMOSAWA T, SHIBAGAKI Y, ISHIBASHI K ET AL. ADRENOMEDULLIN, AN ENDOGENOUS PEPTIDE, COUNTERACTS CARDIOVASCULAR DAMAGE. *CIRCULATION* 2002; 105: 106-111 *NEPHROL DIAL TRANSPLANT* (2007) 22: EDITORIAL COMMENTS
183. XING G, SHIMOSAWA T, OGIHARA T ET AL. ANGIOTENSIN II-INDUCED INSULIN RESISTANCE IS ENHANCED IN ADRENOMEDULLIN-DEFICIENT MICE. *ENDOCRINOLOGY* 2004; 145: 3647-3651
184. MERTEN GJ, BURGESS WP, GRAY LV, ET AL. PREVENTION OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY WITH SODIUM BICARBONATE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *JAMA*. 2004 MAY 19;291(19):2328-34.
185. YKİ-JARVINEN H, WILLIAMS G. INSULIN RESISTANCE IN NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS. IN: PICKUP JC, WILLIAMS G, Eds. *TEXTBOOK OF DIABETES*. BLACKWELL SCIENCE LTD. OSNEY MEAD, OXFORD, UK. 1997;20:21-24.
186. TOPRAK Ö, CİRİT M, YEŞİL M, BYRNE DW, POSTAÇI N, BAYATA S, MAJCHRZAK KM, EŞİ E. METABOLIC SYNDROME AS A RISK FACTOR FOR CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN NON-DIABETIC ELDERLY PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT. *KIDNEY BLOOD PRES RES*, 2006;29(1):2-9
187. BAGBY SP. OBESITY-INITIATED METABOLIC SYNDROME AND THE KIDNEY: A RECIPE FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE? *J AM SOC NEPHROL*. 2004 Nov;15(11):2775-91.
188. PANTELIS A, SARAFIDIS, LUIS M, RUILOPE. INSULIN RESISTANCE, HYPERINSULINEMIA, AND RENAL INJURY: MECHANISMS AND IMPLICATIONS. *AM J NEPHROL* 2006;26:232-244
189. AKPOLAT T, UTAŞ C. GÜNLÜK NEFROLOJİ VE BÖBREK YETMEZLİĞİNDE İLAÇ KULLANIMI. *TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ*. 2005.
190. HANSEL B, GIRAL P, NOBECOURT E, ET AL: METABOLIC SYNDROME IS ASSOCIATED WITH ELEVATED OXIDATIVE STRESS AND DYSFUNCTIONAL DENSE HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN PARTICLES DISPLAYING IMPAIRED ANTIOXIDATIVE ACTIVITY. *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 2004; 89: 4963-4971.
191. GLEESON TG, BULUGAHAPITIA S: CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY. *AM J ROENTGENOL* 2004;183: 1673-1689.
192. ITOH Y, YANO T, SENDO T, OISHI R: CLINICAL AND EXPERIMENTAL EVIDENCE FOR PREVENTION OF ACUTE RENAL FAILURE INDUCED BY RADIOGRAPHIC CONTRAST MEDIA. *J PHARMACOL SCI* 2005; 97: 473-488.
193. MCCULLOUGH PA, SOMAN SS: CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY. *CRIT CARE CLIN* 2005; 21: 261-280.
194. ANDRADE L, CAMPOS SB, SEGURO AC: HYPERCHOLESTEROLEMIA AGGRAVATES RADIOCONTRAST NEPHROTOXICITY: PROTECTIVE ROLE OF ARGININE. *KIDNEY INT* 1998; 53: 1736-1742.
195. YANG DW, JIA RH, YANG DP, DING GH, HUANG CX: DIETARY HYPERCHOLESTEROLEMIA AGGRAVATES CONTRAST MEDIA-INDUCED NEPHROPATHY. *CHIN MED J (ENGL)* 2004; 117: 542-546.
196. MANSKE CL, SPRAFKA JM, STRONY JT, WANG Y. CONTRAST NEPHROPATHY IN AZOTEMIC DIABETIC PATIENTS UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY. *AM J MED* 1990; 89:615-20.

197. SCHILLINGER M, HAUMER M, MLEKUSCH W, ET AL. PREDICTING RENAL FAILURE AFTER BALLOON ANGIOPLASTY IN HIGH RISK PATIENTS. *J ENDOVASC THER* 2001; 8:609–14.
198. GRUBERG L, MINTZ GS, MEHRAN R, ET AL. THE PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF FURTHER RENAL FUNCTION DETERIORATION WITHIN 48 H OF INTERVENTIONAL CORONARY PROCEDURES IN PATIENT WITH PRE-EXISTENT CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY. *J AM COLL CARDIOL* 2000; 36:1542–8.
199. MUDGE GH: URICOSURIC ACTION OF CHOLECYSTOGRAPHIC AGENTS: POSSIBLE NEPHROTOXICITY. *N ENGL J MED* 1971; 284: 929–933.
200. ISHIZAKA N, ISHIZAKA Y, TODA EI, NAGAI R, YAMAKADO M: ASSOCIATION BETWEEN SERUM URIC ACID, METABOLIC SYNDROME, AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN JAPANESE INDIVIDUALS. *ARTERIOSCLER THROMB VASC BIOL* 2005; 25: 1–7.
201. PERLSTEIN TS, GUMIENIAK O, HOPKINS PN, ET AL: URIC ACID AND THE STATE OF THE INTRARENAL RENINANGIOTENSIN SYSTEM IN HUMANS. *KIDNEY INT* 2004; 66: 1465–1470.
202. RICH MW, CRECELIUS CA: INCIDENCE, RISK FACTORS, AND CLINICAL COURSE OF ACUTE RENAL INSUFFICIENCY AFTER CARDIAC CATHETERIZATION IN PATIENTS 70 YEARS OF AGE OR OLDER. A PROSPECTIVE STUDY. *ARCH INTERN MED* 1990; 150: 1237–1242.
203. KOHLI HS, BHASKARAN MC, MUTHUKUMAR T, ET AL: TREATMENT-RELATED ACUTE RENAL FAILURE IN THE ELDERLY: A HOSPITAL-BASED PROSPECTIVE STUDY. *NEPHROL DIAL TRANSPLANT* 2000; 15: 212–217
204. MEIGS, JAMES. METABOLIC SYNDROME AND THE RISK FOR TYPE 2 DIABETES. *EXPERT REV ENDOCRIN METAB* 2006;1:57.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.